Aus der Medizinischen Klinik der Universität Basel
(Vorsteher: Professor Dr. R. Staehelin)

Beitrag zur klinischen Bedeutung der pathologischen Protoplasmaveränderungen der neutrophilen Leukozyten, insbesondere der toxischen Granulationen und Vakuolen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

MOSES MELZER

aus

Skala Podolska

(Polen)

Dornach/Basel 1939

Verlag Otto Fritz Knobel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt

auf Antrag von Herrn Professor Dr. Rudolf STAEHELIN

Tag der Promotion: 28. September 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Allgemeiner Teil.

Der klinische Wert der feinsten Differenzierungen bei den Blutuntersuchungen nimmt immer an Ausmaß zu. So wichtig die Zahlenverhältnisse der Blutkörper auch ausfallen mögen, und so unentbehrlich sie uns meistens sind, so können sie doch allein in vielen Fällen nicht vollkommen genügen. Seitdem *Ehrlich* die Färbemethoden für das Studium der Morphologie des Blutes ausgebaut hatte, bekam die Hämatologie ihre heute unumstrittene Bedeutung als klinische Untersuchungsmethode. *Ehrlich*'s tatsächliche Beobachtungen, insbesondere die Abtrennung der verschiedenen Zellklassen, sind grundlegend geworden für die moderne Hämatologie. Es wird seither bei einzelnen Erkrankungen die relative und absolute Vermehrung, beziehungsweise Verminderung der Leukozyten, Lymphozyten, Eosinophilen und Monozyten nachgeprüft und zahlenmäßig ausgedrückt. Es ging aber das Bestreben der Kliniker weiter, zahlenmäßig die morphologischen Unterschiede verschiedener Zellen zu fassen, um noch weitgehender über die Reaktionslage des Körpers unterrichtet zu sein und feinere Schlüsse hinsichtlich der Diagnose und Prognose ziehen zu können.

Arneth (3) war es, der die Aufmerksamkeit auf die qualitativen, morphologischen Eigentümlichkeiten der polynukleären Leukozyten lenkte; er behauptete, daß mit den Zählungen der weißen Blutkörper allein, sehr wenig für die Aufklärung der im Blute sich abspielenden Vorgänge getan sei, weil auch bei normalster Zahl, die schwersten pathologischen Veränderungen bestehen können. Er beobachtete die Kernveränderungen an den feingekörnten Leukozyten und schuf seine bekannte qualitative Blutlehre, die innerhalb der von *Ehrlich* geschaffenen Zellklassen, die Qualität der Kerne berücksichtigt. Er unterscheidet Zellen mit verschiedener Anzahl der Kernsegmente und behauptet, daß dieses ein Kriterium des Alters ist; die wenig gelappten sind die jungen Zellen und die stärkere Segmentation zeige ein höheres Alter an. Die Vermehrung der ersteren wird als sogenannte Linksverschiebung bezeichnet und bedeutet demnach eine Ausschwemmung junger Elemente; die Zunahme der Zahl der Viellappigen — als Rechtsverschiebung, mit charakteristischen überreifen Zellen.

Gegen diese Auffassung aber, daß von der Zahl und Form der Kernsegmente das Alter der Blutzelle abhängt, erschienen Arbeiten von vielen Autoren, unter anderen von *Naegeli* (31), *Schilling* (38), *Türk* (47), *Pappenheim* (34) und *Alder* (1), in denen die Meinung vertreten wurde, daß bei den Zellen mit starker Segmentierung, es sich um pathologisch veränderte Blutkörper handle. Türk meinte, daß man zwischen einem toxisch degenerierten Kerne und einem an Form ähnlichen, aber frisch im Blut auftretenden jungen Kerne unterscheiden müsse. Es gibt also neutrophile Leukozyten, die unter Einwirkung verschiedener Gifte, Veränderungen am Kern, Protoplasma und Granulationen zeigen. *Alder* teilt diese Auffassung nicht, er behauptet, daß die Feststellung einer verminderten Segmentierung nur die Möglichkeit, das Vorliegen eines toxischen Momentes anzunehmen gibt, aber keine Rückschlüsse in Bezug auf das Alter der Zellen erlaubt. Die bei Infektionskrankheiten gefundenen Zellen sind nicht junge, sondern wohl verschieden alte, aber toxisch in ihrem normalen Segmentierungsvermögen alterierte Zellen.

Schon *Ehrlich* spricht von Zellen mit geringer oder fehlender Granulation. *Cesaris-Demel* (7) war der erste, der sich mit der Schädigung des Protoplasmas in klinischer und experimenteller Hinsicht im Blutbilde beschäftigte. Er benutzte bei seinen Untersuchungen Supravitalfärbung und wies darauf hin, daß besonders bei Krankheiten mit lokalen Entzündungsherden neben den normalen Granula stark metachromatische, grobe, unregelmäßig gestaltete und ungleiche, gruppenweise angeordnete Granula aufzufinden sind. Neben dieser pathologischen Granulation findet man auch in derselben Zelle mit Sudan rot gefärbte Fettkörnchen und mehr oder weniger große Vakuolen. Er wies auch auf die klinische Bedeutung dieser degenerativen Erscheinungen hin, welche nicht nur die Aufmerksamkeit auf einen pathologischen Prozeß lenken, sondern einen Einblick in die Schwere der Erkrankung gewähren und über die Ausbreitung des lokalen Prozesses Aufschluß geben.

Schur und unabhängig von ihm *Hirschfeld* (12) machten Mitteilungen über abnorm starke Färbbarkeit der feinen Leukozytenkörner. Sie konnten diese bei einer Reihe schwerer Infektionen mit basischen Farbstoffen leicht tingieren. Da diese Veränderungen im Knochenmark nur in den jungen, unreifen Zellen gefunden wurden, dachte *Hirschfeld* daran, daß die Granula ihre Reifung zur Neutrophile verloren hätten; deshalb hat er sie als Regenerationserscheinung und auch wohl teilweise als unreife Progranulation angesehen.

Schilling (38) war der erste, der die degenerativen Veränderungen der lebenden Leukozyten experimentell im Dunkelfelde, d. h. ohne künstliche Veränderung durch Farbstoffe untersuchte. Er nannte diese Veränderungen t o x i s c h - d e g e n e r a t i v ,

wies auf die Schädigung des Kernes hin, der bei pathologischen Prozessen seine Struktur verliert, pyknotisch wird, und unterschied durch diese Kennzeichen gegenüber *Arneth* (4) das regenerative Blutbild von dem degenerativen.

Mit der Schädigung des Protoplasmas befaßten sich dann *Naegeli* (32) und seine Schüler. Er legte größten Wert auf die Beachtung toxischer Zellveränderungen am Protoplasma und Kern, für die Beurteilung der Schwere einer Krankheit. Weiter wären *Alder* (1), *Steudtner* (46), *Schulten* (42) zu nennen. *Freifeld* spricht von „toxisch-aktiven" Granulationen, die für eine schwere Form der Tuberkulose sprechen soll.

Die toxischen Granula, wie sie nach *Naegeli-Alder* meist genannt werden, wurden u. a. gefunden bei Pneumonie, epidemischer Meningitis, Scharlach, septischen Prozessen, fieberhaften Tuberkulosen, ferner bei bösartigen Tumoren, Pylorospasmus und nach ausgedehnter Röntgenbestrahlung. Ihr Vorkommen wird, wie der Name sagt, auf eine toxische Schädigung der Zellen zurückgeführt, wobei diese durch endogen entstandene oder bakterielle Gifte erfolgen kann. Reichliches Vorkommen trübt — nach den genannten Autoren — die Prognose und ist häufig mit einem schweren Allgemeinzustand verbunden. Die Granula der betreffenden feingranulierten Leukozyten werden meist als besonders stark gefärbt geschildert, ferner gröber und dichter gelagert, als normalerweise. Gelegentlich sind nur wenige, besonders grobe Körner im Protoplasma zu entdecken; *Alder* schildert folgende Veränderungen der Leukozyten:

1. Die Zellen fallen durch ungleiche Größe auf, neben normalen Formen finden sich solche, die kleiner sind, während die anderen die Norm nach oben überschreiten.
2. Es leidet die feine Segmentierung der Kerne, und es treten Formen auf, die band-, stab- oder schleifenkernig sind. Diese unterscheiden sich von den jungen Zellen durch ihren klotzigen Kernbau mit groben, pyknotischen Chromatinbalken und durch die im Plasma vorkommende toxische Granulation.
3. Das Kerngerüst zeigt klumpige Beschaffenheit. Es kommt zur Kernpyknose, zur stärkeren Differenzierung in Oxy- und Basichromatin. Man sieht breite Lücken, in manchen Fällen eine derartige Auflockerung, daß man glaubt, der Kern zerfalle.
4. Veränderungen des Protoplasmas: Diese sind viel weniger beobachtet worden, als diejenigen des Kernes. Sehr viel trägt dazu der Umstand bei, daß man selbst bei gleicher Färbemethode immer gewisse Schwankungen in der Intensität bekommt, so daß Abweichungen von einem normalen Färbeeffekt auf technische Unzulänglichkeiten zurückgeführt werden. Bei *Pappenheim-Färbung* (kombinierte *Giemsa-Färbung)* nimmt das Protoplasma der Neutrophilen einen rötlichen Grundton an.

Nach schweren Toxineinwirkungen hingegen sieht man meist eine gewisse Abweichung, indem ein großer Teil der Zellen sich nunmehr bläulich färbt; aber diese Färbungen sind nicht über das gesamte Protoplasma gleichmäßig verteilt. In der Mitte der Zelle, gegen den Kern hin, sieht man oft eine stärkere, blaue Fleckung, gegen die Peripherie findet sich eine Aufhellung. Diese Basophilie kann in Form von blauen Schollen und Schlieren auf einem sich sonst nicht färbenden Grunde zu sehen sein, unterscheidet sich dadurch vom schwach basophil gefärbten Protoplasma der jugendlichen Zellen.

Mommsen (27) versuchte den Fehler der Färbung und die falsche Deutung der pathologischen Granulation auszuschalten, indem er die Färbetechnik modifizierte, von der Auffassung ausgehend, daß auf die Färbung von Blutbilder die Wasserstoffionenkonzentration der Farbflüssigkeit, als auch die des zu färbenden Zellteiles, von großem Einfluß ist.

Er untersuchte Blutausstriche in einer Reihe von Giemsalösungen von p_H 4,5—8,0, die durch Zusatz von geeigneten Puffersubstanzen (Acetat- und Phosphatgemischen) auf ein genau definiertes p_H gebracht waren. Es zeigte sich dabei folgendes: Bei so behandelten Blutausstrichen färben sich bei p_H 4,5 deutlich und leuchtend rot nur die eosinophilen Granula. Bei p_H 5,0 beginnt die Kernfärbung, vereinzelt erscheinen beim Gesunden ganz schwache neutrophile Granulationen, während bei pathologischen Blutbildern (progrediente Tuberkulose, schwere Pneumonie) bei diesem p_H schon reichlich Granula vorhanden sind; ihre Färbung gelingt sogar häufig noch bei p_H 4,75. Optimale Bilder gibt p_H 6,0. Ab p_H 7,5 werden die neutrophilen Granula undeutlicher. Diese Tatsachen bekräftigen also die Behauptung *Mommsen*'s von der Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei der Färbung der toxischen Granula. Durch Anwendung dieser Methode, ist die Färbung eines Blutbildes standardisiert worden. Zufälligkeiten von Seiten der Färbeflüssigkeit, die zu einer mehr oder weniger intensiven Färbung führen konnten, sind ausgeschlossen worden.

Die auffallendste Veränderung im Protoplasma bezieht sich auf die Granulation. Bei normalen Zellen ist dieselbe fein, staubförmig, gleichmäßig. Bei toxischen Schädigungen ändert sich das Bild: man beobachtet nun eine gewisse Ungleichheit der Granula. Sie erscheinen zum Teil grob und nehmen einen stärkeren Farbton an, der meistens gegen das Schwarze hingeht. Die Einlagerungen verteilen sich ungleich auf das Protoplasma, meistens sind sie an einem Pole oder an der ganzen Peripherie mehr angehäuft. Infolge der stärkeren Ausbildung der Granulationen, hat man z. B. bei Untersuchungen über Grippe, bei der die Veränderung recht häufig ist, irrigerweise von basophilen Zellen gesprochen. Von verschiedenen Autoren war auch von Verklumpung der Granulation die Rede. In schweren Fällen scheint nach *Alder* (1) diese

klotzige Körnelung auch ausfallen zu können, wenigstens beobachtet man oft Zellen, bei denen Lücken zu sehen sind und in denen hie und da noch ein einzelnes Korn steckt. Ob es sich hier um ein Kunstprodukt handelt, kann *Alder* nicht entscheiden. Die toxische Granulation betrifft nicht alle Zellen gleichmäßig. Meist findet sie sich spärlich, einseitig, oder über das Plasma allgemein verteilt in buntem Gemisch, neben einzelnen normal granulierten Zellen; sie kommt ferner in gut und schlecht segmentierten Zellen vor. Diese Granula sind nach den Untersuchungen von *Gloor* (9) in zwei Arten zu finden: die einen sind mehr mittelgrob, von rotvioletter Farbe und werden als toxische „a"-Granula bezeichnet; daneben finden sich oft stark plumpe, große, basophile, sich bis dunkelblauschwarz färbende Granula, die toxischen „b"-Granula.

Als weitere toxische Veränderung des Protoplasmas ist die Vakuolenbildung aufzufassen. Man erkennt an den Zellen Löcher von verschiedener Größe, bald kleine, perlschnurartig an der Peripherie angeordnet, bald einzelne große; bei schweren Krankheitsformen wird die ganze Zelle gleichsam zerfressen. Schon früher hat *Cesaris-Demel* (7) auf Vakuolen in den Neutrophilen hingewiesen, die sudanophil sind, und da sie bei Eiterungen vorkamen, nannte man sie Corpusculi purulenti und faßte sie als adipöse Entartung oder Verfettung auf. *Alder* meint, daß diese mit den richtigen Vakuolen nicht identisch seien. Die Vakuolen hält er für Lücken, wobei Fett-, Lipoid- und Mucineinlagerungen nicht in Frage kommen. Anderer Meinung ist *Gloor:* nach den experimentellen Ergebnissen scheinen sie ihm Fettinfiltrate zu sein; er hält sie nicht für Zeichen regressiver Veränderungen, da sie am häufigsten in gut segmentierten, wenig toxisch granulierten Zellen vorkommen, und weil sie besonders reichlich bei Infektionen mit starken Leberschädigungen, oder bei akuter Leberatrophie zu finden sind. Sie sollen also als phagozytierte Lipoide betrachtet werden.

Die Vakuolen sind besonders häufig bei schweren toxischen Infektionen (Sepsis, besonders durch Staphylokokken bedingt, Meningitis), bei akuter, gelber Leberatrophie, bei Purpura und Endocarditis lenta zu finden.

Die beschriebenen pathologischen Leukozytenveränderungen teilt *Schilling* in 3 Gruppen:

a) in regenerative Veränderungen mit Kernverschiebung, Protoplasmaverjüngung, Basophile und Progranulation;

b) in degenerative Veränderungen, mit Kernverschiebung, Karyolyse, Pyknose und Plasmaschädigungen, wie Plasmolyse, Nekrobiose, autolytische Verklumpungen und Vakuolisierungen, und in

c) funktionelle Veränderungen, mit reversiblen Protoplasmaquellungen, Permeabilitätsänderungen, Phagozytose, Spei-

cherungsgranulation von Eiweißgranula und Fett-, Glykogen-, Farbstoffgranula.

Nach *Schilling* entstehen die „degenerativen“ oder „toxisch-degenerativen“ Veränderungen, wie er sie auch nennt, teilweise direkt in der Blutbahn, teilweise aber durch toxische Schädigung des Knochenmarkes. Auch *Türk* (47) nannte sie „toxisch-degenerativ“, während *Alder* und *Naegeli* gegen die Bezeichnung „degenerativ“ waren und von „infektiösen“ und „toxischen“ Einflüssen sprachen. *Mommsen* nennt sie pathologische Erscheinungen, weil sie nicht immer toxisch sind; z. B. häufig ist im allerersten Krankheitsbeginn einer Pneumonie, dann, wenn der Patient im Krankheitsbilde die stärksten toxischen Züge (Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Nackensteifigkeit) aufweist, keine einzige Zelle pathologisch granuliert, andererseits tritt die Alteration des Protoplasmas auch bei nicht infektiösen Prozessen auf, wie z. B. bei Röntgenbestrahlung, oder bei bösartigen Tumoren, oder auch bei sehr leichten Erkrankungen und Rekonvaleszenz. Daher vermeidet *Mommsen* den Ausdruck „infektiöse“ oder „toxische“ Granulation und nennt sie „pathologisch“. Genau so hält er die Bezeichnung „degenerativ“ für unzweckmäßig. *Philippsborn* nennt die Veränderungen der Leukozyten „nekrobiotische“ Erscheinungen. *Gloor* untersuchte eine große Anzahl von Patienten, die an Erkrankungen litten, welche allgemein toxische Schädigungen und auch starke entzündliche Lokalveränderungen hervorrufen. So gehörte dazu z. B. Typhus oder Tuberkulose. Andererseits studierte er das Blutbild von einer CO-Vergiftung, die nur eine allgemeine Intoxikation darstellt. Es zeigte sich, daß die Leukozyten reichliche toxische Veränderungen nur dann aufwiesen, wenn ein lokaler Herd vorhanden war. So waren diese z. B. äußerst verändert bei der kroupösen Pneumonie, oder bei rein exsudativer Form der Tuberkulose, wo noch nicht abgekapselte Herde in der Lunge oder im Darm bestanden. Die Erklärung dafür fand *Gloor* (9) darin, daß ein frischer Herd, mag es Pneumonie oder Tuberkulose sein, reichlich mit dem Kapillarsystem in Verbindung steht, so daß viele toxische Substanzen ins Blut abgegeben werden können, die dann das Leukozytenplasma schwer schädigen.

Bei der CO-Vergiftung sind aber normalerweise bei komplikationslosem Verlauf keine toxischen Protoplasmaveränderungen zu sehen, und *Gloor* fand den Grund dafür eben im Fehlen lokaler Entzündungsherde.

Nach diesen Ergebnissen konnte *Gloor* dem Begriff „toxisch“ nicht mehr die vorherige Bedeutung zuschreiben, denn es herrschte kein Zweifel, daß sowohl in den ersten Fällen als auch im letzten toxische Substanzen im Organismus frei werden und trotzdem die Veränderungen bei der CO-Vergiftung nur als sehr gering oder fehlend anzusehen sind. Daher kommt *Gloor* zum Schlusse, daß

die Bezeichnung „pathologische“ qualitative Leukozytenveränderungen viel passender ist, da es nicht nur die Toxine sind, die diese Veränderungen bedingen, sondern es spielen auch andere Faktoren eine ausschlaggebende Rolle: so ist zum Beispiel die Art der Reaktion des Organismus auf die betreffende Noxe für den Grad der pathologischen Veränderungen mitbestimmend. Dort, wo es sich nur um Toxinwirkung handelt und keine lokalen Entzündungserscheinungen vorhanden sind, kommt es zur Knochenmarkreizung und dadurch zur Leukozytose und Linksverschiebung. Aber die toxischen Protoplasmaveränderungen und namentlich die toxische Granulation verlangen als Ursache den lokalen Entzündungserd. Nach *Gloor* (9) findet man daher die häufigsten und stärksten Schädigungen bei der Pneumonie.

Was im allgemeinen das Wesen der neutrophilen Granula anlangt, so wäre auf die Versuche von *de Moulin* (30) hinzuweisen, der fand, daß diese im Leben nicht vorhanden sind. Sie bilden sich erst, wenn die Zellen aus dem normal temperierten, ihnen angepaßten Milieu des Plasmas entfernt werden, und auf dem Objektträger abgekühlt und getrocknet werden. Den Grund dafür findet er in der Veränderung der physikochemischen Struktur des Protoplasmas. Ein Leukozyt ist im kolloid-chemischen Sinne als ein Gel aufzufassen, der aus einer festen und flüssigen Phase besteht. Bei der Entstehung der Granula kommt es zu Phasentrennung, zur Koagulation auf Grund thermischer und mechanischer Reize und zur Ausflockung in Form von Körnchen.

Auch das Auftreten der pathologischen Granula erklärt *Mommsen* (28) durch die Änderung der physikochemischen Verhältnisse des Protoplasmas. Da er für die Farbstoffaufnahme die elektrostatische Ladung eines Zellteils verantwortlich macht, hält er beim Auftreten der Basophilie des Protoplasmas, dieses als negativ geladen, da es positive basische Farbstoffe anzieht. Schon diese Tatsache der Anhäufung der negativen Ladungen im Protoplasma soll *Mommsen* als Erklärung dienen, warum er gegen die Bezeichnung „degenerative“ Veränderungen auftritt. Ein weiterer Beweis ist der Zeitpunkt, in dem sie am stärksten auftreten. So z. B. sind diese Veränderungen bei Scharlach erst um den 7. Krankheitstag am intensivsten, zur Zeit des tiefsten Punktes, der absoluten Neutrophilenzahlen. Im allgemeinen sieht man die meisten pathologischen Granulationen dann auftreten, wenn die Neutrophilenkurve am niedrigsten, mithin die Immunitätslage eine günstige ist. Ebenso ist charakteristisch, daß sie bei der kroupösen Pneumonie gerade dann am stärksten sind, wenn dieselbe klinisch in Heilung übergeht, d. h. im Moment der Krisis. Es scheint sicher zu sein, daß zu diesem Zeitpunkte die stärkste Toxinausschwemmung nicht vorhanden ist, da in der Krisis eben infolge der steigenden Abwehrreaktion des Organismus, die Infektion überwunden wird.

Nach *Gloor* (9) ist es fraglich, ob die sich mit basischen Farbstoffen färbenden Plasmabestandteile durch Schädigung der Leukozyten am Kampfplatze entstehen, oder ob die toxisch veränderten Zellen Abbauprodukte phagozytieren, denen diese besondere Basophilie zukäme.

Es waren *Arneth* (5), *Schilling* (40), *Naegeli* (32) und andere, die im qualitativen Blutbild den Spiegel des Abwehrkampfes des Organismus sahen, und daraus auf die Schwere der Infektion schließen wollten. Aus den klinischen Befunden ist ersichtlich, daß die Pneumonie, die eine relativ gute Prognose hat, die stärksten Veränderungen aufweist, während die Sepsis lenta mit infauster Voraussage sie weitgehend vermissen läßt, trotzdem, daß sie sehr starke toxische Einflüsse auf den Organismus ausübt. Es handelt sich also bei den toxischen Schädigungen der Leukozyten um komplexe Vorgänge, da es außer den Toxinen auch auf die Art der Reaktion des Organismus auf die betreffende Noxe ankommt.

Das Vorhandensein starker toxischer Veränderungen ist also keineswegs immer als ungünstig zu betrachten. Es kommt in erster Linie auf die Art der Erkrankung und erst dann auf das quantitative Ausmaß an (*Gloor*). Werden sie reichlich angetroffen bei Prozessen, wie z. B. bei der Sepsis, bei denen lokale Entzündungsherde prognostisch ungünstig sind, so haben sie eine ernste Prognose. Das Zunehmen der Schwere des toxischen Blutbildes geht hier mit dem Fortschreiten der Krankheit parallel. Anders ist es aber bei der Pneumonie; hier kann die stärkste pathologische Granulation mit der Krisis, die klinisch meist die Heilung bedeutet, zusammenfallen.

Nach *Mommsen* sind die Granulaveränderungen der feinste Indikator für die Diagnose einer krankhaft veränderten Zelle. Haben wir z. B. in einem Blutbild 10 % pathologisch granulierter Zellen, so finden wir höchst selten sonstige Zeichen toxischer Schädigung; auch die Granulaveränderungen selbst sind nicht hochgradig. Sind jedoch alle feingekörnten Zellen pathologisch granuliert, dann sind erstens die Granulaveränderungen in vielen Zellen sehr stark, zweitens finden sich in einer Reihe von Zellen auch Zeichen anderer toxischer Schädigung.

Mommsen stellte an Hand einer Kurve die toxischen Veränderungen im Protoplasma dar und untersuchte diese fortlaufend bei einer Reihe von Infektionskrankheiten. Es zeigte sich, daß die Granulaveränderungen nicht zu Beginn der Erkrankung am stärksten sind, sondern sich im Verlauf derselben vermehren; bei Scharlach liegt der Gipfel der Kurve um den 7. Tag, bei Pneumonie kurz nach der Krise.

Weiter stellt *Mommsen* fest, daß der Höhepunkt der Linksverschiebung und der pathologischen Granulierung n i c h t zu-

sammenfallen, sondern bei normalem Krankheitsablauf die Linksverschiebung zu Beginn am stärksten ist, um dann allmählich abzuklingen. Der Organismus reagiert auf infektiöse Reize zunächst mit einer regenerativen Kernverschiebung. Diese ist nach *Mommsen* und *Schilling* von den eigentlichen pathologischen Zellveränderungen abzutrennen, unter denen das führende die Granulaveränderungen sind. Die regenerative Kernverschiebung bedeutet die Steigerung eines physiologischen Vorganges, während die pathologischen Zellsymptome (Granulaveränderungen, Kernpyknose, Vakuolenbildung u. s. w.) bei völliger Gesundheit nur sehr selten beobachtet werden. Mit dem Maximum der pathologischen Granulierung ist meist ein Minimum der absoluten Gesamtzahl der Feingekörnten verbunden (*Mommsen*).

Aus dem für eine Reihe infektiöser Erkrankungen festgelegten Kurvenverlauf der pathologisch granulierten Zellen schließt *Mommsen*, daß in den Perioden stärkster Granulabildung, auf Seiten des leukozytären Abwehrapparates ein Zustand höchster Aktivität besteht, der zur Überwindung der Infektion führt. Diese Ansicht wurde von *Gloor* (9) tierexperimentell bestätigt. Tiere, die auf eine Infektion klinisch nicht reagieren, sondern einfach erscheinungslos absterben, bekommen keine pathologische Granulation.

Auch *Freifeld* spricht von toxisch aktiver Granulation. Am sinnfälligsten wird diese bei der kroupösen Pneumonie, die während der kritischen Entfieberung die höchsten Zahlen aufweist. Es ist ein Zeichen dafür, daß ein schwerer Infekt vorliegt, gegen den aber der Organismus mit größter Intensität ankämpft. Wichtig dabei ist aber die Beobachtung von *Gloor*, daß bei der Endocarditis lenta toxische Leukozytenveränderungen im Gegensatz zu anderen Streptokokkenerkrankungen weitgehend vermißt werden. Die Endocarditis lenta stellt einen schleichend, tödlich verlaufenden Infekt dar, der nicht zu einer stürmischen, aktiven Tätigkeit des leukozytären Abwehrapparates führt. Bei akuten Krankheitsprozessen reagiert der Körper zunächst mit einer Linksverschiebung. Die Granulaveränderungen setzen erst allmählich ein und erreichen nach einigen Tagen ihren Höhepunkt. Sie unterrichten in objektiver Weise über die Intensität des Abwehrkampfes. Praktisch wichtig ist die Granulabeurteilung bei chronischen Krankheitszuständen. *Mommsen* bekam oft blasse, appetitlose Kinder zur Untersuchung, bei denen ein organischer Befund zunächst nicht zu erheben war. Das Blutbild zeigte, ohne sonstige Störungen aufzuweisen, an einzelnen Zellen Granulaveränderungen leichterer Art; diese sind ein wertvoller Hinweis darauf, daß es sich sicher um ein organisch krankes Kind handelt. Ein weiteres Anwendungsgebiet sind die chronischen Infektionskrankheiten, insbesondere die Tuberkulose.

Nach *Mommsen* kommt es nicht immer auf die Art der Erkrankung an, sondern auf die Intensität des Reizes. Bei ausgesprochen schweren Reaktionen, wie Scharlach, kroupöse Pneumonie, epidemische Meningitis, sind zu einem bestimmten Zeitpunkte, manchmal allerdings nur an einem Tage, alle Neutrophile pathologisch granuliert. Ausgesprochen leichte Infektionen, z. B. komplikationslose Masern und Varizellen, verursachen nur geringe, manchmal überhaupt keine Granulaveränderungen. Sie sind jedoch in einem Teil der Fälle deutlich und einwandfrei nachzuweisen. Von 4 durch *Mommsen* (25) untersuchten Rötelnfällen zeigten 3 überhaupt keine Veränderungen, während der vierte, ein schwerer Fall von einwandfreien Röteln, eine typische Kurve ergab.

So treten bei verschiedenen Erkrankungen pathologische Veränderungen des Leukozytenplasmas auf, wie Basophilie, die toxischen „a"- und „b"-Granula und die Vakuolen, deren Herkunft noch viel umstritten ist. Diese toxische Zellalteration ist besonders bei den gewöhnlichen septischen Erkrankungen ausgeprägt, und so findet man Veränderungen im höchsten Grade auch bei den schwersten Grippefällen, und dort manchmal schon vom 1. Tag der schweren Erkrankung an, so daß man sehr rasch auf die drohende Gefahr aufmerksam wird. Nun gibt es aber — nach *Naegeli* — eine ganze Reihe von Infektionskrankheiten, bei denen man gar keine toxischen Zeichen wahrnehmen kann. Dazu gehört z. B. die Encephalitis epidemica. Selbst in den schwersten Stadien dieser Krankheit, konnte *Naegeli* keine qualitativ veränderte Leukozyten vorfinden. Er nimmt an, daß das Toxin dieser Erkrankung keine Affinität zu den Blutzellen, die mesenchymalen Ursprunges sind, hat. Ähnlich ist der Fall bei anderen Ektodermosen, wie bei der Poliomyelitis acuta anterior und auch wahrscheinlich bei Tetanus. *Naegeli* will so aus den verschiedenen Blutbildern die Wesensverschiedenheit der Encephalitis lethargica und der Grippeencepahalitis erklären. Es gibt auch andere Erkrankungen, bei denen toxische Zellveränderungen nicht beobachtet werden konnten; hieher zählt die akute Leukämie, namentlich die akute Myelose. Aus diesem Grunde rechnet sie *Naegeli* nicht zu den Infektionskrankheiten, wie es manche Autoren getan haben, die sie als Sepsis betrachteten, wie z. B. *Ebstein*, der die infektiöse Genese dieser Erkrankung als selbstverständlich hielt. Auch bei der perniziösen Anämie gelingt es nicht, toxische Einflüsse an den Leukozyten nachzuweisen, und doch ist bei dieser Krankheit ein Toxin ganz sicher in hohem Grade beteiligt; dafür spricht ja auch die starke Blutzerstörung. *Naegeli* zieht daraus den Schluß, daß das Toxin ein erythrocytotoxisches, aber kein leukocytotoxisches sein muß.

Mommsen findet, im Gegensatz zu *Naegeli*, pathologische Leukozytenveränderungen auch bei der Poliomyelitis und hält die Unterscheidung *Naegeli*'s zwischen Giften mit mesenchymaler und ektodermaler Affinität für fraglich.

Naegeli nimmt an, daß bei schweren Infektionskrankheiten des Mesenchyms eine Resorption abnormer blutfremder, wohl meist toxischer Substanzen stattfindet und diese Substanzen ins peripherische Blut hineingelangen. In gleichen Gedanken bewegt sich eine Arbeit von *Barta* (6), der Speicherungsvorgänge als Ursache annimmt. Seine Versuche brachten ihn zur Überzeugung, daß die „toxische" Granulation nichts anderes ist, als durch die Leukozyten gespeicherte Eiweißstoffe. Außer diesen „Speicherungsgranula" gibt es auch andere größere basische Granula, die mit den obigen nicht identisch sind, sondern eine „degenerative" Veränderung des Plasmas darstellen. Sie sind von den „toxischen" dadurch zu unterscheiden, daß sie sich mit der *Mommsen-Färbung* nicht färben. Während also diese wahrscheinlich ein Produkt des ausgefallenen Eiweißes sind, entsteht die sogenannte „toxische" Granulation durch einen viel komplizierteren Vorgang.

Da die meisten Autoren sie auf Toxinwirkung zurückführen, wollte das *Barta* (6) auch experimentell nachprüfen, indem er den Versuchstieren Toxine verschiedener Art injizierte. Es gelang ihm aber nicht, diese „toxische" Granulation hervorzurufen. Er beobachtete zwar bei der *Giemsa-Färbung* außer Kernveränderungen und Vakuolen, auch einige basisch gefärbte Granula, da sie sich aber nach dem *Mommsen-Verfahren* nicht färben ließen, hielt er sie für „degenerative" Granula. Auch mit Serum von infektiösen Kranken konnte er keine toxische Granula herstellen.

Die Annahme, daß die „toxische" Granulation nichts anderes als eine Speicherungsgranulation von Eiweißstoffen sei, konnte *Barta* (6) durch folgende Versuche bestätigen:

Ausgehend von der Auffassung *Hoff*'s (14), daß er in den Tierversuchen die „toxische" Granulation durch Einspritzung von apathogenem Bakterieneiweiß hervorrufen konnte, fügte *Barta* dem menschlichen Zitratblute Pyrifer hinzu, stellte es in den Brutschrank und fand, daß schon nach Ablauf von 1—2 Stunden der größte Teil der Leukozyten voll von phagozytierten Bakterienstoffen war, welche sich auch bei spezieller Färbung stark basisch färben ließen; sie hatten aber unregelmäßige Gestalt, nämlich die ursprüngliche Form der Bakterienteile beibehalten.

Die weiteren Versuche wurden mit Bazillen hergestellt; man injizierte Proteus OX_{19}, und schon nach 2 Stunden waren in einem großen Teil der Leukozyten zahlreiche, basisch gefärbte, stabförmige Bakterien zu sehen, und daneben auch Granula, welche als Teile der zerfallenen Bakterien aufzufassen sind. Ein viel charakteristischeres Bild zeigte der mit avirulenten Choleravibrionen angestellte Phagozytoseversuch. Schon im nach einer Stunde verfertigten Präparat war im größten Teil der Leukozyten eine typische, basisch gefärbte Granulation sichtbar, die in ihrer Größe, Anordnung und färberischem Verhalten der pathologischen Granulation entspricht. Daneben waren auch mehrere Leukozyten, in welchen die Cholera-

vibrionen sich nicht in Granula verwandelt haben, und es waren auch solche Zellen zu finden, in welchen der eine Teil der Bazillen schon Granulaform angenommen hat, der andere Teil aber noch die Stabform beibehielt.

Ähnlich waren die Versuche mit Typhusbazillen, obwohl hier die Verwandlung der Bazillen in Granula nicht so massenhaft ist. Darauf wurde auch von *Neufeld* und *Tulczynska* hingewiesen.

Auch *Schilling* (38) behauptet, daß der Standpunkt von *Barta*, daß die „toxische" Granulation gespeicherten Eiweißstoffen in den Leukozyten entspricht, mindestens teilweise zutrifft.

Außer den Bakterien, die nach der Phagozytose in den Leukozyten in Granulaform übergehen, spielt eine viel größere Rolle der extrazelluläre Zerfall der Bakterien. Die in den Organismus eindringenden Krankheitserreger werden von den humoralen Immunsubstanzen, Lysinen u. s. w. im Blutserum, in den Gewebssäften und in den einzelnen Organen geschädigt; sodann gehen diese zugrunde und die Leukozyten phagozytieren ihre Zerfallsprodukte. Außerdem speichern die Leukozyten, wie es die klinischen Beobachtungen bestätigen, auch Abbauprodukte des Gewebes. Das ist nach *Barta* der Grund, warum auch bei zerfallenden Geschwülsten und nach Röntgenbestrahlung ebenfalls eine „toxische" Granulation vorkommt und bei Pneumonie, nach der Krise, mit Lösung des Exsudates, wenn die toxischen Erscheinungen aufgehört haben, nicht nur ihre Zahl zunimmt, sondern auch die Granulation gröber wird. Weiter ist aus den Versuchen von *Barta* hervorzuheben, daß man den Grad der Veränderungen des Leukozytenplasmas nach Belieben beeinflussen kann. Wenn man eine größere Dosis Bakteriensuspension injiziert, entwickeln sich die toxischen Schädigungen in höherem Maße, während nach kleiner Dosis nur vereinzelt in je einer Zelle Speicherungsgranulation beobachtet wurde. Das beweist also, daß der Grad der toxischen Veränderungen auch von der Quantität der im Blutstrom zirkulierenden Bakterien oder anderer eiweißartigen Substanzen abhängig ist. Man findet aber bei den genannten Versuchen außer pathologischer, basophiler Granula, in zahlreichen Zellen auch Vakuolenbildung und schollige Basophilie; auch Kernveränderungen sind zu sehen. Dann betrifft die Schädigung nicht nur die reifen Zellen, sondern auch die unreifen Myeloblasten, Promyelozyten und Myelozyten, also ein Hinweis darauf, daß auch die jungen Elemente des Blutes schon die Fähigkeit besitzen, gegen die in den Organismus eindringende Schädigung anzukämpfen.

Die Versuche von *Barta* (6) ergaben weiter, daß die „toxischen" Veränderungen nicht nur an der Peripherie, sondern zu einem großen Prozentsatz auch schon im Knochenmark entstehen (in 66 % der Zellen eines Knochenmarktupfpräparates wurden pathologische Veränderungen gefunden), was auch ein Beweis dafür ist, daß ihre Entstehung nicht mit dem Vorhandensein eines lokalen

Entzündungsherdes zusammenhängt, sondern mit der Qualität und Quantität der zirkulierenden Eiweißprodukte. Die Behauptung *Barta*'s, daß zur Speicherungsgranulation der Leukozyten kein lokaler Herd notwendig ist, und daß die Veränderungen des Leukozytenplasmas nicht nur in der Peripherie, sondern auch im Organe der Leukopoese stattfinden, steht im Gegensatze zur Meinung *Gloor*'s. Dieser stellte nämlich auf Grund seiner experimentellen und klinischen Untersuchungen die Behauptung auf, daß zur Ausbildung der pathologischen, toxischen Leukozytenveränderungen und speziell der toxischen Granulation, lokale Entzündungsherde notwendig sind. Schon die Tatsache, daß bei den durch verschiedene Bakterien infizierten Tieren trotz deutlicher Knochenmarkreizung mit Kernverschiebungen toxische Protoplasmaschädigungen vermißt wurden, sollte ihm als Hinweis dienen, daß sie nicht myeloischen Ursprunges sind. Die Veränderungen, die auf das Vorhandensein von Toxinen im Körper hinweisen, sind ganz wesentlich von der Größe der resorbierenden Fläche der Entzündung abhängig, und als Beispiel soll die exsudative Tuberkulose der Lungen oder des Darmes oder die kroupöse Pneumonie mit der großen Resorptionsfläche dienen. Aber die Meinungen vieler Autoren über den Ort der Entstehung dieser toxischen Schädigungen sind verschieden. *Schilling*, *Freyfeld* und *Barta* nehmen an, daß sie teilweise in der peripheren Blutbahn, teilweise durch eine toxisch degenerative Knochenmarkreizung entstehen. *Schilling* und *Jamamoto* haben das Vorkommen der degenerativen Leukozytenschädigung im Knochenmark schon längst erwiesen, *Freyfeld* hat diese toxischen Granula abgebildet. *Alder* (1) meint, daß die Toxine der Infektion auf die Blutbildungsstätte wirken, und vom Knochenmarke die pathologischen Leukozyten ausgeschwemmt werden. *Arneth* (5) und *Mommsen* behaupten, daß es sich nicht um eine peripherische Entstehung handeln kann, obwohl die Anwesenheit der Zellen mit den fraglichen Veränderungen in den zentralen Organen und besonders im Knochenmarke auch kein Beweis sei, daß sie dort entstehen. *Naegeli* ist der Meinung, daß die pathologischen Kerne im Knochenmarke entstehen, die toxische Granulation in der Peripherie. Auch die Erfahrungen *von Seemen*'s (44) gehen dahin, da er in der Nähe von Entzündungsherden stärker veränderte Leukozyten nachgewiesen hat.

Es wäre noch betreffs Vakuolenbildung zu sagen, daß *Barta* sie nicht, wie *Gloor*, für Fettropfen hält, sondern entweder als eine Folge wirklicher Degeneration oder als ein Zeichen gesteigerter Funktion, z. B. sind sie gelegentlich als Verdauungsvakuolen aufzufassen.

Gloor konnte bei seinen Versuchen nur in einzelnen Fällen Vakuolen erzeugen. Er konnte sie aber in größeren Mengen bei CO-Vergiftung der Tiere und auch bei starken Leberschädigungen feststellen.

Arneth ist bei seiner Untersuchung vakuolenhaltiger Zellen nicht von ihrer toxischen Natur überzeugt worden.

Wie aus den Untersuchungen der genannten Autoren und aus den Schlüssen, die sie daraus ziehen konnten, hervorgeht, gewährt die pathologische Granulation einen Einblick in die Abwehrarbeit des Organismus und ist deshalb manchmal zu prognostischen Zwecken zu gebrauchen, aber nur gemeinsam mit dem sonstigen Blutbild und mit den klinischen Erscheinungen. Die Beobachtungen zeigten nämlich, daß die qualitative Schädigung der Leukozyten nur langsam den klinischen Erscheinungen folgt und auch nach Ablauf der Krankheit oft durch lange Zeit noch nachzuweisen ist. Andererseits sind sie bei einer Reihe schwerer Erkrankungen selten oder überhaupt nicht nachzuweisen, so z. B. bei Tetanus, Encephalitis oder Endocarditis lenta. Ferner ist die Verwertung der toxischen Veränderungen durch die Tatsache erschwert, daß sie keine spezifische Erscheinung darstellt. Die Leukozyten werden durch resorbiertes, sowohl arteigenes wie auch artfremdes Eiweiß verändert, sowohl durch Bakterienprodukte, als auch durch Gewebszerfall bei Entzündungen, Röntgenbestrahlung, bei Fieber u. s. w.

Das alles ist ein Hinweis darauf, daß die Verwertung der pathologischen Veränderungen des Leukozytenplasmas nur mit einer gewissen Vorsicht zu geschehen hat.

Spezieller Teil.

Ausgehend von den vorher angeführten Ansichten über das Vorkommen und die Bedeutung des pathologisch veränderten Leukozytenplasmas, habe ich hier den Versuch unternommen, an Hand eines ca. 300 Fälle umfassenden Materials der medizinischen Universitätsklinik in Basel erneut den Wert der feineren qualitativen Zelldifferenzierung für die Beurteilung eines Krankheitsbildes nachzuprüfen.

Auch wenn zu diesem Zweck ein umfangreicheres Material unentbehrlich ist, wenn aber trotzdem in manchen Fällen eine eingehendere Blutuntersuchung nur einmal durchgeführt wurde, lassen sich doch, wie aus den folgenden Abschnitten hervorgeht, gewisse einheitliche Gruppen mit ähnlichen Zellreaktionen aufstellen.

Tuberkulose.

Schon seit Jahren gibt es eine umfangreiche Literatur über das Hämogramm bei der Lungentuberkulose, während Untersuchungen über die pathologischen Veränderungen der Leukozyten seltener sind. In neuerer Zeit sind dann verschiedene Arbeiten herausgekommen, die sich mit der Beschreibung qualitativer Veränderungen der weißen Blutzellen beschäftigten.

So machte *Bonandi* auf sudanfärbbare Granula in den Leukozyten aufmerksam, die er bei progredienten Tuberkulosefällen in 12—32 % aller Leukozyten beobachten konnte. Bei 40 nicht-progredienten Tuberkulosen fehlten sie fünfmal vollständig, in den übrigen Fällen fand er höchstens in 13 % aller Zellen kleine, wenig zahlreiche sudanfärbbare Granula. Die höchsten Werte traf er bei Fällen mit Mischinfektion.

J. Stephani beschrieb die Kernform der Neutrophilen und fand bei den schwersten Fällen die Kerne abgerundet, von einfacher Form und scharfer Begrenzung, während diese beim Gesunden verästelt sind und zarte, fadenförmige Ausläufer aufweisen. Diese Veränderung der Kernform tritt stets in Verbindung mit starker Linksverschiebung dann auf, wenn der Körper im Kampf mit der Infektion unterliegt; günstigere Fälle sollen nach *Stephani* normal verästelte Kerne anzeigen.

Mayer (24) hat dann auf die gleichen toxischen Veränderungen, wie sie *Alder* (1) bei anderen Infektionskrankheiten beschrieb, bei der Tuberkulose hingewiesen. Er untersuchte die Blutbilder von 80 Patienten und fand, daß bei einer Reihe die Kerne der Neutrophilen klumpig waren, das Chromatingerüst an einzelnen Stellen

stärker bis tief-schwarz gefärbt; häufiger aber war der Kern schwächer gefärbt, verwaschen, mit stark aufgelockertem Chromatingerüst. Das Protoplasma zeigte feine, staubförmige bis gröbere, dunkel-violette bis schwarze Körnchen, die meist gleichmäßig über die ganze Zelle verteilt, manchmal aber auch randständig oder, namentlich bei den gröberen, unregelmäßig gelagert waren. Das Protoplasma erschien dann, je nach der Stärke der Granulation, rötlich-violett bis schmutzig-grau oder grau-braun. Vakuolisierung war nicht häufig. Die Vakuolen waren klein bis mittelgroß, eine bis drei in der Zelle. In leichten Fällen von Tuberkulose fand *Mayer* nur wenige toxische Zellen, während die anderen Zellen normal waren. Die Veränderungen wurden gefunden nicht nur bei den Segmentkernigen, sondern auch bei den Zellen mit stabförmigen Kernen.

Ein Vergleich des tuberkulös-toxischen Blutbildes mit dem der anderen Infektionskrankheiten ergab folgende Unterschiede: das Protoplasma der Neutrophilen war bei der Tuberkulose weniger verfärbt, der blau-graue Grundton seltener, die toxische Granulation war feiner, gleichmäßiger verteilt, mittlere oder gar grobe dunkle Granula waren weniger häufig. Die Vakuolen waren bedeutend seltener. Das ganze Bild machte im Gegensatz zu dem bei Pneumonie oder Sepsis, einen weniger ausgeprägten Eindruck. Für Tuberkulose spezifische Veränderungen kamen nicht vor.

Mayer (24) fand einen Einfluß der pathologisch-anatomischen Form der Tuberkulose auf die Intensität der toxischen Veränderungen. Bei vorwiegend fibröser Form waren die Schädigungen nur gering, während bei exsudativen Fällen, ebenso bei Komplikationen entzündlicher Art, bei Abszessen, Empyemen, Kavernen, Mischinfektionen, schwerste Veränderungen festgestellt wurden. Die Beobachtung wurde dann von *Gloor* (9), *Keller* (16), *Leitner* und *Eichhorn* (19) bestätigt.

Bei gutartigem Verlaufe der Krankheit besserte sich das Blutbild allmählich, und wurde oft normal. Manchmal blieb es aber unverändert, auch bei weitgehender Besserung des Allgemeinzustandes und des lokalen Befundes. *Mayer* hatte Fälle zur Beobachtung, die bei ein bis vier Jahre dauernder völliger Arbeitsfähigkeit und Fehlen jeglicher Aktivitätserscheinungen des Prozesses, noch immer ein toxisches Bild aufwiesen; Fälle, bei denen die Tuberkulose wohl klinisch, aber nicht anatomisch geheilt war.

Es gibt also nach *Mayer* gewisse Eigentümlichkeiten des toxischen Blutbildes, die zwar nicht spezifisch sind, oft aber zur Differentialdiagnose gegenüber Pneumonie, Sepsis usw. verwertet werden können.

Reale (37) untersuchte 157 Fälle von Lungentuberkulose und fand die Zahl der pathologischen Leukozyten sehr verschieden; von 1—100 %. Er teilte sie in zwei Gruppen, in solche, die weni-

ger als 10 % zeigten, und andere, wo die Zahl höher war. Es zeigte sich, daß in 46 % der Fälle die pathologischen Neutrophilen in geringerer Zahl als 10 % vorhanden waren, in 54 % aller Erkrankungen höher als 10 %.

Beim Vergleiche der Kurven der qualitativen Veränderungen mit den Kurven des Hämogrammes, der Blutkörperchensenkung und mit dem klinischen Ablauf, stellte man in 75 % der Fälle Übereinstimmung fest, während in 25 % das qualitative Blutbild ein abweichendes Verhalten zeigte.

Reale fand, wie schon *Mayer* festgestellt hat, daß bei einigen Kranken, mehrere Jahre nach Beendigung des aktiven Prozesses die Veränderungen der Neutrophilen noch bestehen. In solchen Fällen bleibt eigentlich immer die Frage offen, ob nicht andere Ursachen, die der Klinik nicht zugänglich sind, für diese pathologische Reaktion verantwortlich zu machen sind. *Reale* findet in ca. 31 % solcher Blutbilder ausgesprochen toxische Leukozytenveränderungen.

Was das Auftreten von Vakuolen anlangt, so hatte man sie in ca. 57 % der Fälle angetroffen. *Reale* glaubt aber nicht, daß diesen eine besondere Bedeutung beigemessen werden kann.

Aus der Gesamtheit der Untersuchungen glaubt er schließen zu können, daß die pathologischen Veränderungen für die Diagnose des Verlaufes der Erkrankung von wesentlicher Bedeutung sind. Im allgemeinen stimmt eine ausgesprochene Veränderung der Neutrophilen mit einem aktiven Schub überein.

Was die pathologische Anatomie der Tuberkulose anlangt, so findet *Reale*, wie schon *Mayer*, *Gloor* und *Keller* feststellten, daß die exsudativen Prozesse von schweren Veränderungen der Neutrophilen begleitet sind, während die fibrösen geringere Schäden aufweisen.

Gloor fand, daß die toxische Granulation bei der käsigen Pneumonie und der Darmtuberkulose vorkommt, also dort, wo frische, noch nicht abgekapselte Entzündungsherde, gleichgültig, ob es Lunge oder Darm ist, bestehen.

Steudtner (46) hat sie bei besonders ungünstigen Fällen gesehen (die Bezeichnung „Sargnägel“ zeigt das zur Genüge). *Stschedrowitzky*, *Pick* und *Rabinowitsch* haben bei vielen Fällen die toxischen Granula sehr auffällig gefunden.

Tanew hat bei Kindertuberkulosen die Granula und deren Bedeutung studiert; bei fistelnden Knochentuberkulosen, bei käsigen Pneumonien hat er das Auftreten von toxischer Granulation besonders häufig gesehen. Prognostisch ungünstig ist das Vorkommen von über 25 % toxisch granulierter Zellen.

Außerdem haben noch *Griesbach* (10), *Oestreich*, *Vos* (48), *Sylla*, *Grävingoff* u. a. bei ihren Untersuchungen auf die toxische

Granulation geachtet und hielten deren Beobachtung für ein wesentliches Hilfsmittel zur Beurteilung des Krankheitsbildes. Das Vorkommen toxischer Granulation in einer größeren Prozentzahl der Zellen, werten die meisten Autoren als ungünstig. *Leitner* und *Eichhorn* (19) hatten bei 90 % der Fälle von Lungentuberkulose die Blutbilder in *Mommsen*'scher Färbung untersucht. Es wurden die toxisch granulierten Zellen prozentual ausgezählt und auch auf die Größe der Granula („a"- und „b"-Granula) geachtet. Als pathologisch wurde das Blutbild angesehen, wenn es mehr als 10 % toxisch granulierter Zellen aufwies. Von den 90 Fällen zeigten 26 = 10 % oder mehr pathologisch Granulierter. Auch aus dieser Untersuchungsreihe ist ersichtlich, daß hohe Prozentzahlen toxisch granulierter Zellen meist exsudative Fälle aufweisen; hier sind fast alle Zellen geschädigt; manchmal sind die pathologischen Granula grobe Klümpchen (nach Bezeichnung von *Gloor* „b"-Granula), häufiger jedoch nur mittelgrobe. Bezüglich der Prognose braucht aber das Vorkommen zahlreicher granulierter Zellen nicht unbedingt ein schlechtes Zeichen sein, und solche Fälle können oft therapeutisch gut beeinflußbar sein.

Leitner und *Eichhorn* berichten über einen Fall, der eine exsudative Tuberkulose des rechten Oberlappens mit zwei großen Kavernen zeigte und im Blutbild 98 % toxisch granulierter Leukozyten. Es wurde ein künstlicher Pneumothorax angelegt, der zu einem guten therapeutischen Erfolg führte; die Kavernen kollabierten und wurden auch röntgenologisch nicht mehr nachweisbar. Dem Patienten ging es dann nach der Entlassung sehr gut und er konnte als klinisch geheilt betrachtet werden.

Keller (16) beschäftigte sich eingehend mit den qualitativen Veränderungen der Leukozyten bei der Tuberkulose. Er untersuchte die Blutbilder von 24 Lungenkranken und stellte 12 Fälle, die rein exsudativen Charakter zeigten, gewöhnlich auch mit Darmtuberkulose und einige daneben auch mit Larynxtuberkulose verbunden waren, den 12 Fällen der Vergleichsreihe gegenüber, die entweder rein produktiven Charakter, oder nur geringgradige exsudative Prozesse aufwiesen. Die ersten 12 Patienten mit Darmtuberkulose zeigten eine Linksverschiebung mit 31,85 % Stabkernigen, hatten in 2,81 % basophiles Protoplasma; die Neutrophilen wiesen in 76,45 % toxische Granula und 3 % Vakuolen auf. Die 12 Fälle der Vergleichsreihe zeigen eine Linksverschiebung mit nur 15,65% stabkerniger Leukozyten, kein basophiles Protoplasma und hatten nur in 19,94 % toxische Granula und 0,65 % Vakuolen.

Die Durchschnittswerte der basophilen Protoplasmaveränderungen der verschiedenen Kernklassen sind folgende:

Segmentkernige	2,47 %
Stabkernige	2,95 %
Pyknotische	45,92 %
Jungkernige	33,75 %

Die Basophilie ist also am häufigsten bei den Jungkernigen; eindeutige Beziehungen zwischen Basophilie des Protoplasmas und toxischer Granulation oder Leukozytenzahl konnten nicht gefunden werden. Innerhalb der Reihe der Darmtuberkulosen war aber ein deutlicher Anstieg dieser Veränderungen mit der Verschlechterung des Zustandes und des Befundes der Patienten nicht zu beobachten. Die Durchschnittswerte der toxischen Granulation bei den verschiedenen Kernklassen zeigten in der Statistik *Keller's* bei den Fällen mit Darmtuberkulose eine Beteiligung der Segmentkernigen in 74,12 %, der Stabkernigen in 75,51 %, der Zellen mit pyknotischen Kernen in 88,02 %, der Jungkernigen in 25 %. Wie ersichtlich, sind also am stärksten die Leukozyten mit pyknotischen Kernen toxisch granuliert, am seltensten aber die Jungkernigen.

Deutliche Beziehungen zwischen toxischer Granulation und anderen Faktoren des quantitativen und qualitativen Blutbildes ließen sich innerhalb der beiden Untersuchungsreihen nicht feststellen. Dagegen ergab sich, wie erwähnt, die Abhängigkeit der toxischen Schädigungen von der Schwere des exsudativen Prozesses.

Was die Vakuolen anlangt, so fand *Keller* diese in allen Blutausstrichen der Kranken mit Darmtuberkulose, mit Ausnahme dreier. Bei der Vergleichsreihe waren sie in 5 von 17 Präparaten nicht vorhanden.

Meine eigenen Befunde sind in drei Tabellen dargestellt, die das Verhalten des quantitativen und qualitativen Blutbildes von 31 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Basel ersichtlich machen. Es wurden nach dem pathologisch-anatomischen Bild der Lungentuberkulose einerseits, und nach dem Ausgang der Erkrankung andererseits, drei Gruppen gebildet: Die erste von Kranken mit exsudativem Charakter des Prozesses, von denen die meisten Kavernen hatten, mehr als die Hälfte auch eine Darmtuberkulose und manche auch Larynx- oder Knochentuberkulose. Alle kamen ad exitum. Die zweite Gruppe besteht aus Patienten mit Miliartuberkulose, von denen einige auch eine tuberkulöse Pleuritis, Meningitis oder Lymphdrüsentuberkulose zeigten. Auch hier starben alle. In der dritten Gruppe wurden Patienten beschrieben, bei denen die Krankheit einen günstigen Verlauf zeigte; es waren Fälle von teils produktiver, teils exsudativer Form, die aber dem klinischen Bilde nach eine gute Prognose zeigten. Es wird in den Tabellen außer der Leukozytenzahl und gesondert der Zahl der Segmentkernigen, Stabkernigen, Lymphozyten und Monozyten, auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit berücksichtigt, da auch diese in direktem Zusammenhang mit dem Zustand des Patienten steht und dadurch in sehr vielen Fällen auf die Diagnose und Prognose auch von Einfluß ist. Von den toxischen Veränderungen wurden in den

± = einzelne Gr., + = mäßig viele Gr., ++ = viele Gr., +++ = sehr viele Gr.

Tabelle I. Fälle von exsudativer Tuberkulose der Lungen mit tödlichem Ausgang.

Nr.	Geschlecht, Alter	Diagnose	Leuk.	Neutroph. Seg.	Neutroph. Stabk.	Lym.	Mono.	Senk.	Tox.Gran. in + ausgedrückt	Vakuolen	Schollen	Ausg.
				%	%	%	%					
1	m., 22 J.	Tbc. pulm. apperta, Pneum. caseosa	7800	72	14	3,7	14,3	26/52	±			†
2	w., 74 J.	Tbc. pulm. exsud., Tbc. ossium carp.	8800	79	5,7	8,3		85/115	±			†
3	m., 49 J.	Tbc. pulm. gravis, cum recent. pneumonia caseosa	6600	83,7	10	2,3		13/52	±			†
4	w., 66 J.	Tbc. cav. pulm., Spondylitis tbc., otitis, Tbc. intestini	9100	75	9,3	7,7	6	52/80	+			†
5	m., 58 J.	Tbc. pulm. apperta, Tbc. intestini	14000	70	14	7		45/77	+			†
6	m., 39 J.	Tbc. pulm. cav., Tbc. intestini,	12900	79,3	2	7	10	117/124	+			†
		Tbc. miliaris	11400	73,3	12,3	4	9,3		±			
7	w., 46 J.	Tbc. pulm. cav. dextr., Pneum. cas. et gelat. rec., Tbc. laryngis	15800	74,7	11	4	9,7	108/130	++	±	±	†
8	m., 58 J.	Tbc. exsud. pulm., Tbc. laryngis et intestini	19300	72,7	13,7	6,7	6,0	63/84	±			†
9	m., 54 J.	Tbc. caseosa sin. inf., Sept. Mischinfektion,	600	38	5	55	1	120/159	+++			†
		Panmyelophthisis sympt.	660	40	5	52	2		+++			
10	m., 52 J.	Tbc. pulm. cas. cav. gravis	5400	74	15	5	4,3	50/80	+	±	±	†
11	m., 50 J.	Tbc. pulm. app. dupl., Tbc. intest.	18600	73,3	12,7	8,0		85/127	±			†
12	m., 32 J.	Tbc. pulm. cav., Tbc. intest. grav.	15100	53,7	26	8,3	11	54/91	±	±		†
13	w., 56 J.	Tbc. pulm. cav. dupl., Tbc. intest. incip.	13200	62	4	14	17	93/123	±			†
14	w., 30 J.	Tbc. pulm. cav. cas. dupl., Tbc. intest.	23000	64	17	11,3		125/145	++			†
15	w., 31 J.	Tbc. pulm. cav. dupl., Tbc. intestini	5600	62	17	9,7		75/114	++			†
16	m., 39 J.	Tbc. pulm. cav. et productiva,	12700	66,7	12,3	9,7	8,3	133/135	+			†
		Tbc. tonsillarum	13200	81	5	6	6,3	114/130	++			

Tabelle II. Fälle von Miliartuberkulose mit tödlichem Ausgang.

Nr.	Geschlecht, Alter	Diagnose	Leuk.	Neutroph. Seg.	Neutroph. Stabk.	Lym.	Mono.	Senk.	Tox.Gran. in + ausgedrückt	Vakuolen	Schollen	Ausg.
				%	%	%	%					
17	w., 62 J.	Tbc. miliaris, Tbc. caseosa lymphoglandul. inguinalium	14900	76,7	9	3,3	10,3	42/87	±	±	±	†
18	m., 61 J.	Tbc. miliaris, Panmyelophthisis secund.	1900	30	9	52,3	5,7	70/105	±			†
19	w., 27 J.	Tbc. miliaris	5100	75,7	9	8,7	6,3	4/9	±	±		†
20	m., 35 J.	Tbc. miliaris	2900	68	12,3	14,7		2/4	±			†
21	m., 19 J.	Tbc. miliaris, Meningitis tuberculosa	16200	89,2	2	2		16/43	±	±		†
22	m., 64 J.	Tbc. miliaris, Pleuritis tbc. dextr.	1900	55	22	13,7			±			†
			2200	64	19	8			±			
			4400	68	18	10,3			±		±	
			11900	64	15	11,3			±			

Tabelle III. Fälle, teils exsudativen, teils produktiven Charakters der Lungentuberkulose mit günstigem Ausgang.

23	m., 39 J.	Tbc. pulm. productiva	10800	63,7	6,7	17,3	11	72/104	±			
24	w., 21 J.	Tbc. pulm. exsud., Pneum. sin.	7200	82,7	5,0	6,3	5,3	108/131	+	±		
25	w., 19 J.	Pleuritis exsud. tbc. sin., Ascaridiasis	6400	60,3	3,0	16,3	7,7	36/79	±			
26	w., 35 J.	Tbc. pulm. duplex	11600	72	11,7	5,7	9,0	34/67	+			
27	w., 20 J.	Tbc. pulm. sin.	10700	60	4,7	24	8,7	98/120	±			
28	m., 37 J.	Phthisis cav. dextr. inf.	11300	62	5	29		18/36	±			
29	m., 38 J.	Tbc. pulm. cav. apic. duplex	11200	67	11	9,7	9,7	67/104	±			
30	w., 20 J.	Tbc. pulm. cav. duplex	14500	73,3	12,0	6	7,7	104/120	±			
31	w., 28 J.	Tbc. pulm., Tbc. renalis, Lues latens	4400	42	11	33,3			+			

einzelnen Kolonnen die toxischen Granula, die Vakuolen und Schollen verzeichnet. Je nach ihrem Vorkommen wurden sie mit ±, +, ++ oder +++ angegeben. *(Siehe Tabelle I, II, III,* Seite 20, 21).

Wenn wir die Blutbilder aller drei Tabellen vergleichen, so fällt sofort auf, daß Tabelle I die stärksten toxischen Granulationen aufweist. Wir haben hier Patienten mit schwerer exsudativ-kavernöser Tuberkulose, von denen manche ++ bis +++ toxischer Granula zeigen. Sie haben Temperaturen von 39° und darüber und eine Senkungsgeschwindigkeit von 75 bis 133 mm nach einer Stunde. Sie zeigen, mit Ausnahme eines Falles mit Panmyelophthise, eine deutliche Leukozytose und Linksverschiebung. Allerdings sind es nur wenige Fälle, die starke toxische Veränderungen zeigen, während andere Patienten, die auch ad exitum kamen, nur ± bis + toxischer Granula aufwiesen, trotzdem sie pathologisch-anatomisch, wie autoptisch festgestellt werden konnte, ähnliche Bilder zeigten. So hatte z. B. Fall 4, der außer an schwerer kavernöser Lungenphthise und an Spondylitis tuberculosa auch an einer Otitis tuberculosa und Darmtuberkulose litt, nur + toxischer Granula, keine Vakuolen und keine Schollen; und Fall 8 mit einer exsudativen Lungentuberkulose, Larynx- und Darmtuberkulose, nur ± Granula.

Wenn wir aber Tabelle II und III in Betracht ziehen, so finden wir in beiden nur ± toxischer Granula, mit Ausnahme eines Falles, der außer der Tuberkulose auch eine Pneumonie hatte und + toxischer Granula aufwies.

Die Behauptungen von *Mayer, Gloor, Reale, Leitner, Eichhorn* und *Keller,* daß die toxische Granulation bei der Tuberkulose in einzelnen Fällen parallel der Stärke des exsudativen Prozesses geht, sind auch auf Grund dieser Befunde zu bestätigen. Die Granulation ist in geringerem Grade, und zwar meist in Form von feiner Granula, in relativ wenig Leukozyten auch bei der produktiven Tuberkulose anzutreffen, jedoch nicht in diesem Ausmaße und in dieser Form, wie z. B. bei käsiger Pneumonie. Es wären diese Veränderungen auf Grund der Behauptungen von *Gloor* zu erklären, der die Entstehung toxischer Protoplasmaveränderungen im peripheren Entzündungsherd beweisen zu können glaubte. Die Untersuchungen von *Gloor* — wie schon genauer beschrieben wurde — bei Pneumonie, Sepsis und Typhus zeigen nämlich, daß besonders dort, wo der Infektionsherd ein großer und seine Kontaktstellen mit dem Blut sehr ausgedehnt sind, quantitativ die Stärke der Granulation der Ausdehnung dieser Herde parallel geht. Dabei sollen die toxischen Granula phagozytierte Stoffe aus dem Entzündungsherd sein, und ein Zeichen der Exsudation ins Kapillarsystem darstellen.

Diese Auffassung stimmt mit den Resultaten der Tabellen überein, da wir die stärksten Veränderungen bei käsiger, gelatinöser Pneumonie und bei Darmtuberkulose finden, also bei pathologisch-

anatomischen Befunden, die weite Kontaktstellen mit dem Gefäßsystem haben. Auch die Auffassung von *Alder*, der toxische Veränderungen der Leukozyten bei Tuberkulose selten fand, spricht nicht gegen die eben erhobenen Befunde, da es ja aus unserer Betrachtung hervorgeht, daß diese Schädigungen bei Prozessen, die abgekapselt sind, wo der Tuberkel sich sehr rasch vom übrigen Gewebe, namentlich vom Kapillarsystem, durch eine Kapsel trennt, viel weniger stark zum Ausdruck kommen. Die Kontaktstellen mit dem Blut sind klein, da ja der rasche Schwund der Kapillaren im tuberkulösen Granulationsgewebe für diese Art des Prozesses charakteristisch ist.

Was die Vakuolen anlangt, so treffen wir diese in Spuren sowohl in Tabelle I als auch II und III. Ein häufigeres Vorkommen bei einer bestimmten Krankheitsgruppe läßt sich nicht feststellen. Dasselbe stimmt auch für das Vorhandensein von Schollen, die nur in 4 Fällen zu verzeichnen waren.

Ein deutlicher Parallelismus zwischen starker toxischer Granulation und ausgesprochener Leukozytose ist auch nicht ersichtlich. Wir finden zwar bei ++ Granula Werte bis 23 000 Leukozyten, aber daneben auch 19 000 bei ± und zwar unabhängig von der Art des Prozesses. Bei miliarer Tuberkulose ist zwar die gewöhnlich vorhandene Leukopenie zu bemerken, aber ob diese parallel zur kleinen Zahl der toxischen Granula geht, ist fraglich.

In allen Gruppen ist eine Vermehrung der Segmentkernigen ersichtlich, genau wie auch eine mehr oder weniger starke Linksverschiebung. Es ist aber nach diesen Befunden schwer, irgendwelche deutliche Beziehungen zwischen toxischer Granulation und den genannten Faktoren ersichtlich zu machen. Allerdings zeigen die Stabförmigen in Tabelle I Schwankungen zwischen 2 und 26% und in Tabelle III zwischen 3 und nur 12%.

Bei der Untersuchung der toxischen Granula wurden diese aber nur quantitativ bestimmt und die qualitativen Verhältnisse nicht zum Ausdruck gebracht. Es wurde nämlich nur vermerkt, ob die betreffenden Zellen pathologische Granula besitzen oder nicht. Es wäre noch dazuzufügen, daß wie *Keller* behauptet, in den meisten Fällen mit produktiver oder leicht exsudativer Form die Granulation in den einzelnen Zellen zahlenmäßig seltener und viel zarter ist, als bei den Patienten mit Darmtuberkulose, wo die Zahl unverkennbar größer ist, die einzelnen Granula viel voluminöser sind, viel dichter nebeneinander liegen und scharfe Begrenzung zeigen.

Es ist selbstverständlich, daß die Beachtung dieser qualitativen Veränderung der toxischen Granula für die Beurteilung des einzelnen Falles genau so wichtig ist, wie ihre quantitative Erfassung.

Zusammenfassend könnte man zu den toxischen Veränderungen des Protoplasmas der Neutrophilen bei Lungentuberkulose und anderen Organtuberkulosen sagen, daß sie bei fast allen Fällen sowohl produktiver als auch exsudativer Art auffallend regelmäßig zu finden ist. Bei den exsudativen Formen sind die Granulaveränderungen quantitativ und qualitativ ausgeprägter als bei den produktiven Formen.

Die übrigen toxischen Veränderungen des Protoplasmas, wie Basophilie und Vakuolenbildung, treten relativ selten auf und können dadurch nicht in diesem Maße wie die Granulation verwertet werden.

Die toxische Granulation gibt also Anhaltspunkte für die Beurteilung eines Krankheitsbildes, sie steht meist in direkter Beziehung zur Schwere des Zustandes und Charakters der Tuberkulose und hat dadurch auch eine prognostische Bedeutung.

Kroupöse Pneumonie.

Es sollen an Hand der folgenden Tabelle die Blutbilder von 20 Pneumoniekranken beschrieben werden. Es handelt sich hier ausschließlich um kroupöse Pneumonie. Vier Fälle sind ad exitum gekommen, drei von den letal verlaufenden Fällen zeigen eine starke Leukozytose, die Werte von 22 200 bis 33 900 erreicht.

Im Falle 2 prägt sich deutlich die ominöse Leukopenie aus, die genau wie die starke Leukozytose, von schlechter Prognose ist. Wir finden eine starke Linksverschiebung mit bis 49 % Stabkernigen (*siehe Tabelle IV*, Seite 25). Die qualitativen Veränderungen des Protoplasmas der Leukozyten, auf die es in dieser Arbeit ankommt, sind stark ausgeprägt. Wir finden nämlich ± bis +++ Granula, oft Vakuolen und Schollen.

In den anderen Fällen, die geheilt entlassen wurden, finden wir ähnliche qualitative Veränderungen, nur sind diese quantitativ schwächer ausgebildet; man sieht selten ++ toxischer Granula, die meisten haben ± bis +. Vakuolen sind auch spärlicher vorhanden, während die Schollen keinen deutlichen Unterschied zeigen. Die Leukozytose und Linksverschiebung erreichen nicht solche extreme Werte, wie die vorher beschriebenen Fälle.

Gloor (9) untersuchte 47 Fälle von kroupöser Pneumonie und fand folgende Charakteristika des Blutbildes: In der Fieberperiode, also gleich nach dem typischen Schüttelfrost, setzt eine neutrophile Leukozytose ein und eine sehr deutliche Linksverschiebung mit Vermehrung der Stabkernigen, Pyknotischen und Jungkernigen. Die Kerne zeigen eine lockere Struktur und ein feineres jugendliches Chromatinnetz. Das Protoplasma, das vorher orthochromatisch gefärbt war, scheidet basophile Substanzen aus, welche sich in Form von Schlieren, Fäden und Klumpen in die Zelle einlagern. Diese Basophilie findet man nicht in allen Leukozyten;

Tabelle IV. Fälle von croupöser Pneumonie.

Nr.	Geschlecht, Alter	Diagnose	Leuk.	Neutroph. Seg.	Neutroph. Stabk.	Lym.	Mono.	Senk.	Tox.Gran. in + ausgedrückt	Vakuolen	Schollen	Ausg.
				%	%	%	%					
1	w., 72 J.	Pneumonia croup.	20200	63,3	29	3,7	2,5	71/107	±		++	†
2	w., 58 J.	Pneumonia croup. dextr. inf.,	1600	46	6	45	4	104/135	+++	+		†
		Leukopenie	1600	40	23	27			++	+	+	
3	w., 49 J.	Pneumonia croup.	22400	50	46	2,3			+++	++	+	†
4	w., 56 J.	Pneumonia croup., Pleuritis, Hepatitis, Uraemie	33900	42	49	3,7			++	++	++	†
5	w., 50 J.	Pneumonia croup.	6700	68	1,3	19		112/130	±			
6	m., 46 J.	Pneumonia croup. sin. inf., Bronchitis chron.	18000	57	23	8,7		90/120	++	±	++	
7	m., 16 J.	Pneum. croup., Angina lacunaris	4100	46	3	40		18/42	±			
8	m., 28 J.	Pneumonia croup. dextra	11200	68	7,3	11	9,7	12/95	±	±	±	
9	m., 16 J.	Pneumonia croup.	3900	53	36	8		98/120	+		+	
10	m., 31 J.	Pneumonia croup.	18700	78,3	13,7	2,7			+		+	
11	m., 26 J.	Pneumonia croup. sin. inf.	17500	70,7	10	10,3	7,3	100/115	±		+	
12	m., 76 J.	Pneumonia croup. sin.	19600	84,3	6,0	2,7	4,7	12/43	+	±	±	
13	m., 16 J.	Pneum. croup. sin. (verzög. Lösung)	20600	66,7	7	11	9	75/114	±			
14	w., 64 J.	Pleuro-Pneumonia sin.	7400	62,7	5,3	20		118/131	++			
15	w., 39 J.	Pneumonia croup., Pleuritis sicca	26000	74	17	2,7		92/115	++	++	±	
16	m., 49 J.	Pneumonia croup.	17000	79	11	5		126/129	+		++	
17	m., 28 J.	Pleuro-Pneumonia dextr.,	19200	66	19	8		103/110	++	+		
		Abscessus pulm. dext.	19000	80	3,7	9,3		128/132	+			
18	w., 67 J.	Pneum. croup. dupl., Pleur. exs. dextr.	10500	80,7	2,3	11,7	4	89/118	±			
19	m., 43 J.	Status post pneumoniam	7600	45	1,7	39	10	2/6	±			
20	m., 24 J.	Pneum. cr. c. Exs. parapneum., Angina	28200	72	18	6,1		64/98	+	++	++	

sie kommt dabei sowohl bei Segmentkernigen vor, wie auch bei Stabkernigen und Pyknotischen. Im Protoplasma sind verstreut sowohl die „a"-Granula, als auch die dickeren, schwarz-violetten „b"-Granula. Ihre Größe variiert sehr stark, auch innerhalb einer Zelle.

Die basophile Protoplasmafärbung und die toxische Granulation nehmen während der Fieberperiode ständig an Intensität zu, sind am Tage der Krisis am deutlichsten und gehen dann nachher zurück, so daß sie auch nach dem Temperaturabfall noch mehrere Tage sehr ausgeprägt sind. Man kann noch oft nach 2 bis 3 Wochen toxisch granulierte Neutrophile vorfinden. Zum Unterschied davon nimmt die Leukozytose und Linksverschiebung nach der Krisis rasch ab, so daß sie bald nachher nicht mehr im Blute feststellbar sind. *Gloor* und *Mommsen* (27) stellten dieses Verhalten der quantitativen und qualitativen Leukozytenbewegung bei der kroupösen Pneumonie an Hand von Kurven schematisch dar. Wir finden einen steilen Anstieg der Leukozyten- und Linksverschiebungskurve, die in der Krisis ihren Höhepunkt erreichen und dann wieder steil abfallen, während die Kurve der toxischen Protoplasmaveränderungen — nach *Gloor* langsamer als nach *Mommsen* — ansteigt, die größten Werte zur Zeit der Krisis oder etwas nachher erreicht, auch nach dem Temperaturabfall für einige Tage deutlich ausgeprägt bleibt — bei ausgesprochenen Fällen zeigen dann fast alle Neutrophilen pathologische Granulationen — und danach allmählich abfällt. Beim Eintritt einer Komplikation hält sich die Zahl der toxischen Granula wochenlang auf ungefähr gleicher Höhe zwischen 60 und 70 %.

Außerdem findet man in sehr vielen Präparaten verschieden große Vakuolen. Von Bedeutung ist aber die Tatsache, daß diese nur wenig in den toxisch stark geschädigten Zellen vorkommen, während sie fast ausschließlich in gut segmentierten, wenig veränderten und noch orthochromatisch gefärbten Zellen zu finden sind. Darauf wurde schon im allgemeinen Teil hingewiesen. Nach Ablauf der Entzündung treten diese vakuolenhaltigen Zellen rasch zurück und verschwinden schon meist nach 3 bis 4 Tagen vollkommen.

Was die diagnostische und prognostische Bedeutung der qualitativen Veränderungen des Leukozytenplasmas bei kroupöser Pneumonie anlangt, so können diese unter Umständen wertvolle Aufschlüsse geben. Es ist nur bedauerlich, daß sie erst ziemlich spät auftreten und daß die klinischen Symptome diesen bereits vorangehen. Durch diese Tatsache wird ihr diagnostischer Wert herabgesetzt.

Sehr gute Dienste leistet das Blutbild bei der Differentialdiagnose zwischen Pneumonie und exsudativer Tuberkulose. *Gloor* beschreibt einen Fall, der Schwierigkeiten bei der Diagnose der Erkrankung bereitete. Man wußte nicht recht, ob es sich um eine

Tabelle V. Fälle von Bronchopneumonie.

Nr.	Geschlecht, Alter	Diagnose	Leuk.	Neutroph. Seg.	Neutroph. Stabk.	Lym.	Mono.	Senk.	Tox.Gran. in + ausgedrückt	Vakuolen	Schollen	Ausg.
				%	%	%	%					
21	m., 58 J.	Pneumonia lobularis, Pleuritis, Glomerulonephritis, Uraemia	23 000	92	3	3,3		152/167	+			†
22	m., 58 J.	Pneumonia lobularis sin. inf.	18 900	51,3	39,7	5,0	3,3	60/104	+	±	++	†
23	w., 67 J.	Pneumonia lobularis chron.	10 000	78	8	4,7	6	59/95	+	±		†
			12 100	86	3,5	5,5	2		++			
24	m., 66 J.	Pneumonia lobularis	8 800	84,7	6,7	5,3	3,3	64/107	++	±	++	†
25	m., 74 J.	Pneumonia lobul., Cirrhosis hepatis	8 400	72	12	6,7			±	±		†
26	w., 26 J.	Pneumonia gripposa duplex	1 600	10,5	60	10,5	3,5	88/118	++	±		†
			5 100	23,5	40,5	19,5	16		+		±	
27	w., 51 J.	Pneum. lobul., Tbc. pulm. cirrh.	6 500	60	14	10	13		±	±		
28	w., 36 J.	Pneumonia lobularis, Pyelitis	19 000	75		10		89/126	±			
29	w., 50 J.	Pneumonia lobularis	7 000	58	5	20		112/130	±			
30	m., 35 J.	Pneumonia lobularis sin. inf.	7 200	61	3			50/82	±			
31	w., 67 J.	Pneumonia lobularis, Bronchitis chron., Asthma bronch.	18 500	60	16	11	13	51/75	±			
32	w., 72 J.	Pneumonia lobularis	13 000	82	0,7	12,7	4,7	68/113	−	−	−	
33	w., 2½ J.	Pneumonia lobularis sin., Pertussis	21 000	68	5	17,7	7,3		++	++		
34	m., 5 J.	Pneumonia lobularis sin. inf.	18 000	87,3	0,7	8,3	2,3	36/67	±	±		
35	w., 17 J.	Pneumonia lobularis dextr. inf.	8 700	56,7	24	13,3	5	32/68	±			
36	w., 68 J.	Pneumonia lobularis	11 700	64	9	17,7	6,7	102/112	+			
37	m., 1½ J.	Pneum. lobul. dextr. inf., Empyema	74 200	66,7	12,3	13	7,7		++	±		
		Morbilli, Bronchitis purulenta	26 800	60	17,3	8,3	9,3		++	±	++	
38	m., 19 J.	Pneumonia lobularis gripposa	7 600	54	13	20		99/121	++			
39	w., 26 J.	Pneumonia lobularis duplex	17 400	75	10	7	7	55/88	++	±		
40	m., 23 J.	Pneum. lobul. c. Emp. para- et metapn.	28 400	76,7	10,7	5	4	45/72	+	±		
41	w., 29 J.	Aspirat.-Pneumon., Abscessus pulm., Empyema sin.	13 800	60	4				++			

pneumonische oder tuberkulöse Infiltration handle. Erst das Blutbild, welches nur leicht toxisches Protoplasma zeigte, ließ die Diagnose Pneumonie ausschließen, da dieses bei der Lungenentzündung viel stärker ausgeprägt zu sein pflegt. Ähnlich konnte man an Hand eines deutlich toxischen Blutbildes bei einem Falle von anscheinend harmloser Bronchitis auf das Vorliegen einer pneumonischen Infiltration schließen.

Die in Tabelle V zusammengestellten Fälle sind Patienten mit **Bronchopneumonie.** Sechs davon zeigen letalen Ausgang und fünfzehn wurden aus der Klinik geheilt entlassen. Das toxische Blutbild, insbesondere das des Protoplasmas, zeigt große Ähnlichkeit mit dem der in der Tabelle IV geschilderten Fälle. Die Patienten mit schweren klinischen Erscheinungen zeigen gewöhnlich auch starke Veränderungen des Leukozytenplasmas, haben + und ++ toxischer Granula und ziemlich viel Vakuolen und Schollen, während bei den Kranken mit günstigem Verlauf geringere Veränderungen festgestelt wurden. Die toxische Granulation ist hier nicht so stark ausgeprägt, auch das Auftreten von Vakuolen und Schollen ist nicht häufig (*siehe Tabelle V*, Seite 27).

Die Linksverschiebung erreicht bei den letal verlaufenden Fällen Werte von 60 % Stabkerniger, während diese bei der Vergleichsreihe höchstens 17,3 % betragen.

Es läßt sich also hier dasselbe wie bei der kroupösen Pneumonie feststellen; Kranke mit günstiger Prognose und leichteren klinischen Erscheinungen zeigen oft leichte Veränderungen des Leukozytenprotoplasmas, während diese mit stürmischem Verlauf und letalem Ausgang in vielen Fällen ein schwereres toxisches Bild bieten. Nach *Mommsen* (25) findet man hier einen langsamen und verzögerten Anstieg der pathologisch-Granulierten-Kurve, dann einen steileren Abfall. Der höchste Wert der pathologischen Granula beträgt 13 %.

Nun sollen einige Fälle mit **Lungenabszeß** geschildert werden.

Fall I. M. Emil, 25jährig. Seit zwei Monaten ist Patient subfebril, fühlt sich schlecht, schwitzt stark und ist arbeitsunfähig.
Es wird ein Pleura-empyem und ein Lungenabscess links festgestellt. Am 8. II. Temperatur 39°, septisch, Auswurf foetid, hämorrhagisch, schlechter unregelmäßiger Puls; im Röntgen: Zunahme des Ergusses feststellbar.
Senkung: 76/94.

Blutbild:	Leukozyten	18700
	Segmentkernige	74%
	Stabkernige	5%
	Eosinophile	1%
	Lymphozyten	15%
	Plasmazellen	0,7%
	Monozyten	4%

zahlreiche Zellen mit Schollen, etwas toxische Granula.

Am 18. II. Temp. stabilisiert um 38°, Puls hoch, aber gleichmäßig. Röntgen: Die Verschattung hat an Höhe abgenommen.

Blutbild:

Leuk.	13700
Seg.	78,3%
Stabk.	5,7%
Eos.	0,7%
Lymph.	10,7%
Mo.	4,0%

Mehrere Zellen mit leicht toxischen Granulis.

Am 5. III. Temperatur 38°, Zustand durch Drainage gebessert. Kultur des Eiters ergibt Staphylokokken. Senkung: 76/110.

Blutbild:

Leuk.	9100
Seg.	64,3%
Stabk.	4,3%
Eos.	2,0%
Lymph.	8,3%
Mon.	10,7%

Im Leukozytenplasma ziemlich stark toxische Granula, ganz vereinzelte Vakuolen.
Patient wird gebessert entlassen.

Fall II. K. Luise. 18jährig.

Nach einer Tonsillektomie bekommt Patientin plötzlich Husten, Atemnot, Temperatur 38°, reichlichen Auswurf. Es wird eine Aspirationspneumonie festgestellt, aus der sich dann ein Empyem und ein gangränöser Lungenabscess entwickelt.

Blutbild am 19. VI.

Leuk.	23500
Seg.	81,7%
Stabk.	2,0%
Eos.	1,0%
Lymph.	9,7%
Plasm.	9,3%
Mo.	4,3%

In einzelnen Segmentkernigen Vakuolen, leicht toxische Granula. Dauernd Temperaturen über 38° und hohe Pulsfrequenz.
Senkung 69/117. Röntgen: Homogene Verschattung des rechten Unter- und Mittelfeldes.
Blutbild am 24. VI.

Leuk.	25500
Seg.	66,7%
Stabk.	11,3%
Eos.	0,7%
Lymph.	14,3%
Plas.	0,7%
Mo.	6,3%

Mäßig toxische Granula.
Temperatur 39,2°. Fade riechendes, gelblich-eitriges Sputum.

Blutbild am 7. VII.

Leuk.	12800
Seg.	76,7 %
Stabk.	8,7 %
Eos.	0,3 %
Baso.	1,0 %
Lymph.	6,7 %
Mono.	6,7 %

Etwas toxische Granula.
Temperatur 38,3°. Röntgen: scharf begrenzte, mehr als Fünffrankenstück große Aufhellung mit Niveaubildung: Lungenabscess.
Im Punktat wurden Pneumokokken nachgewiesen.
Am 26. VII. Rippenresektion mit Abscesseröffnung, Drainage.
Am 21. VIII. ergibt das Blutbild mehr oder weniger normale Zahlenverhältnisse, toxische Granula sind nicht vorhanden.
Änlich ist das Blutbild am 6. IX.

Fall III. M. Frieda, 29jährig.
Diagnose: Suicidversuch mit Chloralhydrat; Aspirationspneumonie mit jauchigem Pleuraempyem und Lungenabscess.
Patientin wird ins Spital mit Bewußtlosigkeit und Cyanose, tiefer röchelnder Atmung und Pupillenstarre eingeliefert. Nach 2 Tagen klagte Patientin über Hustenreiz, Stechen links und seitlich bei der Atmung. Sie zeigte geringe eitrige Expectoration. Temperatur 39,5°. Es wurde im Röntgenbild ein Empyem und Lungenabscess festgestellt. Im Punktionseiter:
Pneumokokken, Streptokokken, Enterokokken.
Das Blutbild vom 16. XI. ergibt 9400 Leukozyten, keine Linksverschiebung, viel toxische Granula. Temperatur 38,5°.
Am 7. I. 13800 Leukozyten, und etwas toxische Granula.
Röntgen: Zunahme der Verschattung an Intensität und Ausdehnung. Es wird eine Drainage gemacht und Patientin wird schließlich gebessert entlassen.

Die anderen 3 Fälle mit Lungenabszessen zeigen eine Leukozytose von 10000 bis 17300, eine mäßige Linksverschiebung und mäßig viel toxische Granula.

Wir finden also in allen Fällen nur mäßige Werte von toxischen Granula in den Neutrophilen, obwohl die klinischen Erscheinungen oft stürmisch verlaufen und das Allgemeinbefinden nicht selten sehr stark beeinträchtigt wird.

Von den 6 Fällen mit **Pleuritis exsudativa** wäre zu berichten, daß alle nur leichte toxische Granulation zeigen und auch die Blutbilder der 2 Patienten mit **Empyem** keine wesentliche Vermehrung dieser bieten.

Hier dürfte nach *Naegeli* die Erklärung darin gelegen sein, daß die Pleura wegen Fibrinniederschlägen für gewisse Substanzen schlechte Resorptionsverhältnisse bietet, ähnlich wie in einem Falle *Arneth*'s bei eitriger Peritonitis.

Gloor (9) findet beim metapneumonischen Empyem geringere toxische Veränderungen, als bei der Pneumonie, obwohl hier ein großer Eiterherd vorliegt. Die Erklärung findet er auch, wie *Naegeli*, darin, daß — wie es auch beim Lungenabszeß der Fall ist — der Eiterherd stärker vom Blutgefäßsystem abgekapselt ist, als der große pneumonische Herd.

Scarlatina.

Zur Übersicht sollen hier 22 Fälle kurz geschildert werden:

1.	w. 8 j. Scarlatina,	Leuk. 9900	Vak.++,			geheilt
2.	m. 13 j. Scarlatina,	Leuk. 19000		tox. Gr.±,		geheilt
3.	w. 8 j. Scarlatina,	Leuk. 6800	Vak.±,			geheilt
4.	w. 6 j. Scarlatina,	Leuk. 16900 (18% Stab.)		tox. Gr.±,		geheilt
5.	m. 9 j. Scarlatina,	Leuk. 11900 (15% Stab.)		tox. Gr.±,		geheilt
6.	w. 20 j. Scarlatina,	Leuk. 8800			Sch.±,	geheilt
7.	m. 12 j. Scarlatina,	Leuk. 15800		tox. Gr.±,		geheilt
8.	m. 11 j. Scarlatina,	Leuk. 6100		tox. Gr.±,		geheilt
9.	w: 23 j. Scarlatina,	Leuk. 18600		tox. Gr.±,		geheilt
10.	m. 34 j. Scarlatina,	Leuk. 8300		tox. Cr.±,		geheilt
11.	w. 6 j. Scarlatina,	Leuk. 27400		tox. Gr.±,		geheilt
12.	m. 14 j. Scarlatina,	Leuk. 10500 (25% Stab.)		tox. Gr.++,	Sch.±,	geheilt
13.	w. 22 j. Scarlatina,	Leuk. 21400 (9% Stab.)	Vak.±,	tox. Gr.++,		geheilt
14.	m. 8 j. Scarlatina,	Leuk. 11400		tox. Gr.±,		geheilt
15.	w. 22 j. Scarlatina,	Leuk. 21100 (15% Stab.)	Vak.±,	tox. Gr.—,	Sch.++,	geheilt
16.	m. 7 j. Scarlatina, subacuta,	Endocarditis Leuk. 24800		tox. Gr.+,		geheilt
17.	w. 21 j. Scarlatina, abscess,	m. Tonsillar- Leuk. 10000	Vak.+++,			geheilt
18.	m. 3 j. Scarlatina, subacuta,	Lymphadenitis Leuk. 13700	Vak.±,			geheilt
19.	w. 3 j. Scarlatina, levis,	Nephr. acuta Leuk. 10300	Vak.±,	tox. Gr.±,		geheilt
20.	m. 18 j. Scarlatina,	Scharlachrheumatoid, Leuk. 11200		tox. Gr.++,		geheilt
21.	m. 5 j. Scarlatina,	Otitis media, Leuk. 22200		tox. Gr.++,		geheilt
22.	m. 4 j. Scarlatina,	Otitis media, Leuk. 17000	Vak.±,	tox. Gr.++,		geheilt

Es ist aus der Tabelle ersichtlich, daß kein Patient ad exitum kam, alle zeigten also guten Ausgang.

Was die Beziehung der toxischen Veränderungen des Leukozytenplasmas zu dem klinischen Verlauf anlangt, so läßt sich, außer bei den schweren Fällen, ein sicherer gesetzmäßiger Zusammenhang nicht feststellen, wohl aber zeigen alle Patienten mit Komplikationen entzündlicher Natur oft eine wesentliche Vermehrung der toxischen Granulationen.

Mommsen (25) beschäftigte sich eingehend mit den qualitativen Blutbildern bei Scharlach und fand, daß der Höhepunkt der pathologischen Granulation nicht im Beginn der Erkrankung, sondern erst im Verlauf dieser sich einstellt. Er konstruierte eine Kurve, deren Gipfel meist auf den 7., gelegentlich auch 6. oder 8. Krankheitstag trifft, wenn der Tag des beginnenden Exanthems als erster Krankheitstag gerechnet wird. Er teilte die Kinder nach dem allgemein klinischen Eindruck, den sie machten, in schwere, mittelschwere und leichte Fälle. Alle schweren erreichten 100 % pathologisch granulierter Zellen. In solchen Fällen fand man deutliche, grobe Granula im Protoplasma, während bei weniger schweren Infektionen die pathologischen Granula nur als feine Pünktchen sichtbar waren. Was aber die Zahl dieser Granula betrifft, so war ein deutlicher Zusammenhang zwischen ihr und der Erkrankung nicht eindeutig festzustellen, denn man fand leichte Fälle mit 75% pathologischer Granula und auch solche mit 18 %; andererseits mittelschwere Fälle mit nur 8 % und auch solche mit 84 % pathologischer Granula. Anstieg und Abfall der schematisch dargestellten Kurve verlief in ungefähr gleichmäßigem Tempo. Außerdem fand *Mommsen*, daß der Anstieg der pathologisch-Granulierten-Kurve vom Fieberverlauf unabhängig sei. Die Temperaturabfälle, seien sie spontan oder durch Seruminjektion hervorgerufen, haben auf den bis zum 6., 7. oder 8. Tag erfolgenden Anstieg keinen Einfluß. Jedoch konnte man sehen, daß bei Kindern, die mit hohen Serumdosen behandelt wurden, der Anstieg der pathologisch-Granulierten-Kurve gegenüber der nicht mit Serum behandelten Fälle, deutlich verzögert war. Der Kurvengipfel lag erst nach dem 8. Tag. Die absolute Höhe des Gipfels scheint durch Serumbehandlung gesenkt zu werden. Das Auftreten eines zweiten Kurvengipfels soll auf das Hinzutreten einer Komplikation im Sinne einer Otitis media oder einer Nephritis zurückzuführen sein.

Außer der toxischen Granula findet man bei Scharlach die sogenannten „Döhle'schen Körperchen", bei Giemsafärbung blaßblaue, bei Pyroninfärbung rötlich-gelbe, kleine unregelmäßige Klümpchen im Protoplasma der Neutrophilen, bald in der Einzahl, bald mehrfach und von wechselnder Größe, bis etwa 2 μ. Oft sind sie fädig gestaltet. Sie sind bei Scharlach sehr häufig, so daß ihr Fehlen, nach manchen Autoren, gegen die Diagnose sprechen soll; sie sind aber keineswegs spezifisch und kommen mit stark regenerativ-degenerativen Veränderungen der Neutrophilen, besonders bei Septikämien, vor. Sie gehören der Zwischensubstanz an und sind nach *Schilling* (38) mit den toxischen Granulis nicht identisch.

Bei den 6 Fällen von **Masern** wurden überall im Leukozytenplasma nur leichte toxische Veränderungen gefunden. Allerdings sollen diese bei Komplikationen stärker hervortreten. Bei einem Kinde mit scarlatiniformen Masern waren die toxischen Granulationen stärker. *Mommsen* (25) beobachtete bei den Kindern mit Masern einen geringeren Anstieg der pathologisch-Granulierten-Kurve bis zum 4. bis 7. Krankheitstag. Der höchste beobachtete Gipfel hatte 39 % pathologischer Granula, der niedrigste 5 %.

Auch bei zwei **Pertussisfällen** waren die toxischen Granula nur gering.

Ein 4½ jähriges Kind mit toxischer **Diphtherie** des Rachens und Kehlkopfes zeigte stärkere toxische Granulation als ein anderes mit leichter Diphtherie.

Mommsen findet bei der Diphtherie einen allmählichen Anstieg und ebensolchen Abfall der pathologisch-Granulierten-Kurve, den Gipfel häufig am 9. Krankheitstag oder etwas früher. Es besteht nach ihm kein Zusammenhang zwischen allgemein klinischer Schwere der Krankheit und absoluter Höhe der Kurve. Der höchste beobachtete Gipfel enthält 81 %, der niedrigste Gipfel 27 % pathologisch granulierter Zellen.

Sepsis. Das qualitative Blutbild der 12 Sepsisfälle zeigt Schwankungen. Die Gesamt-Leukozytenzahl ist gewöhnlich erhöht und bewegt sich zwischen 12 900 und 25 400; jedoch gibt es 4 Fälle von normaler bis unternormaler Leukozytenzahl, die aber keineswegs eine bessere Prognose zeigten. Als Zeichen der toxischen Veränderungen findet man eine deutliche Linksverschiebung mit 8 bis 62,7 % Stabkernigen.

Die Granulation ist fast durchwegs mäßig stark toxisch, nimmt in einzelnen schwereren Fällen an Ausmaß zu und erreicht bei besonders schwerem Verlauf der Erkrankung dieselben starken Grade, wie sie in den Neutrophilen bei der Pneumonie zur Zeit der Krisis angetroffen werden.

1. m. 23 j Erysipel, Streptokokkensepsis tox. Gr.+, Vak.++, Sch.++, Exitus
   Leuk. 5000 (Stab. 29%)
2. w. 27 j. Septischer Abort
   Leuk. 19800 (Stab. 34%) tox. Gr.±, Vak.++, Sch.++, Exitus
3. w. 31 j. Streptokokkensepsis nach Abort
   Leuk. 14000 tox. Gr.+, Exitus
4. w. 24 j. Endocarditis ulc., Sepsis
   Leuk. 16500 (Stab. 11%) tox. Gr.±, Exitus
5. w. 26 j. Sepsis nach peritonsill. Abscess
   Leuk. 18500 (Stab. 35%) tox. Gr.+, Vak.±, Sch.±, Exitus
6. w, 43 j. Kryptog. Sepsis
   Leuk. 12900 (Stab. 20%) tox. Gr.++, Vak.±, Exitus

7. w. 46j. Decubitus m. Allgemeininfektion
Leuk. 5700 (Stab. 8%) tox. Gr.++, Exitus

8. w. 32j. Septische Allgemeininf. v. Bronchiektasien ausgehend
Leuk. 6000 tox. Gr ±, Sch.±, Exitus

9. w. 36j. Sept. Inf. nach perf. Appendicitis mit met. Leberabscessen
Leuk. 24800 (Stab. 15%) tox. Gr.++, Vak.—, Sch.—, Exitus

10. w. 41j. Enterokokkensepsis nach akut. Tonsilitis
Leuk. 25400 (Stab. 63%) tox. Gr.+, Vak.+++, Exitus

11. m. 6j. Hirnabscess mit eitr. Meningokokkensepsis
Leuk. 20000 tox. Gr.+, Exitus

12. m. 25j. Endocarditis lenta mit Sepsis
Leuk. 7500 (Stab. 8%) tox. Gr.±, Exitus

Gloor (9) findet bei vielen Sepsisfällen eine meist leichte basophile Protoplasmatingierung, gelegentlich mit stärkerer basophiler Schlierenbildung, sie zeigt aber nicht diese starken blauen Töne, wie in den Zellen der Pneumonie, sondern mehr rot-violette Farbe. Er fand auch ziemlich zahlreiche Vakuolen in den Leukozyten, besonders aber in den Fällen, die pathologisch-anatomisch starke Leberveränderungen zeigten.

Was die Schwere dieser toxischen Veränderungen anlangt, so findet *Gloor* bei seinen eingehenden Untersuchungen, daß die stärksten Schädigungen der Leukozyten bei der Streptokokkensepsis gefunden werden, während diese bei der Staphylokokkensepsis und besonders bei der Sepsis lenta nie so ausgesprochen sind. Bei den Sepsisfällen, bei denen als Erreger Streptokokken gefunden werden, sind die toxischen Leukozytenveränderungen von großer diagnostisch-prognostischer Bedeutung. Schon als Differentialdiagnose gegenüber anderen Sepsisarten, gegenüber Miliartuberkulose oder Typhus, sind die Befunde hier wertvoll.

Gloor berichtet über einen Fall, der in das Spital mit der Diagnose Miliartuberkulose eingeliefert wurde und nur das Blutbild, welches sehr starke pathologisch veränderte Leukozyten zeigte, veranlaßte, die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Streptokokkensepsis zu stellen, die dann bakteriologisch und autoptisch bestätigt werden konnte. Diese Ergebnisse wurden auch von *v. Seemen* (44) an Hand chirurgischer Infektionen, die zur Sepsis führten, bestätigt.

Die prognostische Bedeutung der pathologischen Granulation bei der Sepsis besteht darin, daß das Zunehmen der toxischen Veränderungen des Leukozytenplasmas auf eine Verschlechterung des Zustandes, denn auf eine Ausbreitung des Sepsisherdes, hinweist. In solchen Fällen fehlt nach *Naegeli* und *Gloor* die Abkapselung des Herdes und dadurch kommt es zu schweren Allgemeinerscheinungen, die immer die Prognose trüben. Der Unterschied gegen-

über der Pneumonie besteht darin, daß dort die schweren Leukozytenveränderungen keineswegs von schlechter Prognose sein müssen, da diese nur auf einen ausgedehnten pneumonischen Herd, der weitgehend mit der Blutbahn kommuniziert, hinweisen. Hier aber bedeutet die Zunahme der pathologischen Granula immer eine weitere Ausdehnung des Sepsisherdes oder sogar Metastasierung und dadurch Vergrößerung der Resorptionsfläche.

Bei den Fällen mit **Sepsis lenta** findet *Gloor*, wie schon erwähnt, eine Linksverschiebung, aber die Basophilie des Protoplasmas ist nur ganz gering, die Färbung bleibt fast immer orthochromatisch. Die Granulation ist fein, die toxischen Granula sind nur in wenigen Zellen als gröbere, basophile Pünktchen zu sehen. Bisweilen findet man in den Endstadien auch stärkere toxische Veränderungen; sie erreichen aber nie die Grade, die man bei Streptokokkensepsis oder Pneumonie zu sehen gewöhnt ist.

Vakuolen sind nur selten anzutreffen.

Interessant ist also die große Diskrepanz zwischen der Schwere der Erkrankung und den geringen pathologischen Veränderungen des Leukozytenplasmas. Die Sepsis lenta führt fast ausnahmslos ad exitum und zeigt anatomisch schwere Schädigungen der parenchymatösen Organe, des Knochenmarkes und des Herzens, während das Blutbild qualitativ nur wenig verändert ist. Den Grund dafür findet *Naegeli* (31) in der Kleinheit der Entzündungsherde und in der Tatsache, daß diese nicht vereitern, sodaß die Leukozyten keine Gelegenheit haben, in die Abwehrreaktion zu treten und dadurch nicht verändert werden können. Erst bei Komplikationen, z. B. nach Lungeninfarkten, können starke Befunde erhoben werden. Diese Tatsache erlaubt manchmal, bei chronischer Sepsis und wenigen pathologisch toxischen Veränderungen des Blutbildes auf die Anwesenheit des Streptococcus viridans zu schließen, noch bevor seine Anwesenheit im Blute festgestellt werden konnte.

Stärker ausgeprägt sind die toxischen Leukozytenschädigungen bei der **Staphylokokkensepsis.** Man findet hier ziemlich stark toxisch veränderte Kerne, Basophilie und Granulation; sie erreichen aber nie die Grade, die bei Pneumonie gefunden werden.

Die Vakuolen aber treten in großer Menge auf und kommen nach *Gloor* bei dieser Erkrankung am ausgedehntesten vor. Er führt diese Erscheinung auf eine hochgradige Leberschädigung, die in allen Fällen vorgefunden wurde, zurück.

In einem Falle von Sepsis konnte *Gloor* durch die immer mehr zunehmende toxische Granulation auf das Vorhandensein peripherer septischer Metastasen schließen, was dann anatomisch auch bestätigt wurde; es handelte sich um ausgedehnte Psoasabszesse. Was die diagnostisch-prognostischen Werte der erhobenen Befunde anlangt, so können diese, wie bei der Streptokokkensepsis, eine Bedeutung haben.

Typhus.

Die Blutbilder der 5 Typhuskranken lassen bei unkompliziertem Verlaufe eine Leukopenie bis normale Leukozytenwerte erkennen, qualitativ eine verschieden starke Linksverschiebung und eine mäßig starke toxische Granulierung der Neutrophilen. Vakuolen und Schollen sind nicht immer vorhanden.

1. m. 23 j. Typhus abdom., Perforationsperitonitis.

Blutbild am	25. X.	5. XI.	16. XI.
Leuk.	12000	13000	28400
Seg.	50%	58%	77%
Stabk.	31%	13%	13%
Lymph.	15%	22%	4%
Eos.	—	—	—
	mäßig viel toxische Granula, mehrere Schollen	mäßig viel tox. Granula	leicht tox. Granula, mehrere Schollen

Ausgang: Exitus.

2. m. 52 j. Typhus abdom.

Blutbild am	27. IV.	29. IV.
Leuk.	7600	5500
Seg.	69 %	61 %
Stabk.	7 %	7 %
Lymph.	17,3%	24,3%
Eos.	—	—
	zieml. stark tox. Granula, einzelne Vakuolen	leicht toxische Granula, ganz vereinzelte Schollen und Vakuolen

Ausgang: Heilung.

3. w. 39 j. Typhus abdom.

Blutbild am	20. X.	22. X.
Leuk.	5600	5700
Seg.	38,3%	41,5%
Stabk.	42 %	25,5%
Lymph.	13,3%	24,5%
Eos.	—	—
	spärliche Schollen, keine Vakuolen und toxische Granula	wenig Schollen, wenig toxische Granula

Ausgang: Heilung.

4. m. 32 j. Typhus abdom.
Blutbild:

Leuk.	7200
Seg.	63,3 %
Stabk.	2 %
Lymph.	28 %
Eos.	—

etwas toxische Granula

Ausgang: Heilung.

5. m. 22 j. Typhus abdom.
Blutbild:

Leuk.	16900
Seg.	55,7 %
Stabk.	11 %
Lymph.	21,7 %
Eos.	—

mäßig viel toxische Granula

Ausgang: Heilung.

Die zwei Fälle von **Paratyphus „B“** zeigen nur wenige toxische Granula.

Ähnlich verhalten sich die vier Blutbilder von **Morbus Bang.**

Ein Fall von **Dysenterie** (Typus *Flexner*) zeigt neben einer Leukozytose von 12 800 und 14,3 % Stabkerniger, ganz leichte toxische Granulierung des Leukozytenplasmas und vereinzelte Vakuolen.

Auch die Kranken mit akuter **Gastroenteritis** zeigen oft mäßige toxische Granulation und Vakuolen.

Nach *Gloor* findet man oft bei akuten Enteritiden stark toxische Blutbilder, da der Darm von reichlichen Kapillaren umsponnen ist und zur Blutbahn in sehr enger Beziehung steht. Auch beim Typhus sind oft in der ersten und zweiten Woche reichliche toxische Veränderungen aufzufinden.

Bei drei Fällen von **Colitis ulcerosa** waren die Leukozyten stark toxisch granuliert, ähnlich war das Blutbild eines Patienten mit **Sprue.**

Von 9 Patienten, die an einer **Angina lacunaris** litten, zeigten 7 leicht toxische Granulierung, während 2, die als Komplikation einen peritonsillären Abszeß hatten, viele toxische Granula und mehrere Vakuolen aufwiesen. Hier ist ein Anstieg der pathologisch-Granulierten-Kurve bis zum 8. Tage mit folgendem allmählichem Abfall von *Mommsen* (27) beobachtet worden. Der höchste Wert ist 20 % pathologisch Granulierter.

Nun sollen 9 **Grippefälle** geschildert werden:

1. w. 24 j. Grippe.
   Leuk. 9300
   Lymph. 37,7 %
   Einige Zellen mit toxischen Granulis.

2. w. 44 j. Grippe
   Leuk. 3000
   Leicht toxische Granula in einzelnen Zellen.

3. w. 31 j. Grippe.
   Leuk. 3900
   Lymph. 46,7 %
   Einzelne Zellen mit leicht toxischen Granulis.

4. w. 39 j. Grippe, subakute Bronchitis.
   Blutbild o. B., nur leicht toxische Granula.

5. m. 14 j. Grippe.
   Leuk. 3000
   Seg. 38 %
   Stabk. 11,7 %
   Lymph. 20 %
   Monoz. 29 %
   Vereinzelte Vakuolen.

6. w. 26 j. Grippe.
   Blutbild o. B., nur einzelne Zellen mit Vakuolen.

7. w. 23 j. Grippe.
   Leuk. 6400
   Lymph. 27,3 %
   Leicht toxische Granula.

8. w. 17 j. Influenza.
   Leuk. 8100
   Monoz. 12 %
   Leicht toxische Granula.

9. m. 35 j. Influenza.
   Leuk. 7700
   Stabk. 13,3 %
   Monoz. 13,8 %
   Leicht toxische Granula.

Wie ersichtlich, finden wir in allen Fällen normale Leukozytenwerte bis ausgesprochene Leukopenie, oft dabei Lymphozytose und Monozytose. Die toxische Granulation der Leukozyten ist nur leicht ausgeprägt. Vakuolen sind selten.

Naegeli, der während der Grippeepidemien viele Fälle zur Untersuchung bekam, berichtet, daß die Grippe unter Umständen schon in den ersten zwei Tagen maximale toxische Verhältnisse bieten kann; das spricht dann für große Resorptionsfläche, wie sie nur bei Pneumonie vorkommt. Findet man also bei akuter Grippe schon am ersten oder zweiten Tage schwer veränderte Leukozyten, die alle Zeichen der pathologischen Struktur mit Kernveränderungen und toxischer Granulation zeigen, so muß man zu dem Schlusse kommen, daß schon jetzt ausgedehnte pneumonische Herde vorliegen, was die Prognose trübt.

Die sechs Fälle von **Endocarditis** zeigen eine deutliche Leukozytose und mäßig starke Granulierung. Auch die Patienten, die ad exitum kamen, hatten keine stärkeren toxischen Veränderungen des Leukozytenplasmas.

Die Blutbilder der Patienten mit **Polyarthritis rheumatica** lassen den Schluß ziehen, daß die akuten Fälle, oder solche mit Komplikationen, namentlich Endocarditis, stärkere pathologisch toxische Veränderungen der Leukozyten aufweisen, als diese mit subakutem oder chronischem Verlaufe. Alle haben ziemlich hohe Leukozytenwerte; eine deutliche Linksverschiebung zeigt ein Fall, bei dem außer den Gelenken auch andere seröse Häute entzündet waren; es lag eine chronische Polyserositis vor. Außer toxischer Granula waren auch mehrere Vakuolen und Schollen zu finden. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war in allen Fällen erheblich gesteigert und erreichte Werte von 150 mm nach einer Stunde.

Bei den 25 Fällen von **Carcinom**-Kranken wurden mehr oder weniger starke qualitative Veränderungen der Neutrophilen gefunden. Eine Abhängigkeit dieser von derLokalisation des malignen Neoplasmas konnte nicht festgestellt werden. Es ist auch fraglich, inwiefern die entzündliche Komponente durch Mischinfektion das Blutbild beeinflußt. In den auf Mischinfektion verdächtigen Fällen wurden nämlich größere Leukozytenwerte mit Linksverschiebung und stärkere toxische Granulation, sowie Vakuolen gefunden.

In zwei Fällen von Carcinom des Ductus choledochus mit Verschlußikterus waren viele toxische Granula und Vakuolen zu finden.

Außer den bis jetzt erwähnten Erkrankungen, bei denen toxische Leukozytenveränderungen des Protoplasmas vorkommen, wurden solche auch gefunden bei:

Cystopyelonephritis	13 Fälle
Bronchitis, Sinusitis frontalis	5 Fälle
Neuritis	2 Fälle
Cholecystitis	3 Fälle
Ikterus	3 Fälle

Pancreatitis	1 Fall
Peritonitis purulenta	1 Fall
Paranephritischer Abszeß	1 Fall
Bronchiektasie	3 Fälle
Thrombophlebitis	1 Fall
Lebercirrhose	6 Fälle
Lymphogranulom	3 Fälle
Anämie	2 Fälle
Leukämie	4 Fälle
Rheumatische Purpura	1 Fall
Panmyelophthise	1 Fall
Agranulozytose	1 Fall
Diabetes mellitus	3 Fälle
Morbus Basedowii	3 Fälle
Neuralgie	4 Fälle
Muskelrheumatismus	1 Fall
Meningitis serosa	2 Fälle
Polioencephalitis	2 Fälle
Vergiftungen	3 Fälle
Urticaria	1 Fall
Asthma bronchiale	1 Fall
Hypertonie, allg. Arteriosklerose	7 Fälle
Coronarsklerose mit Infarkten	2 Fälle

Mommsen untersuchte mehrere Fälle von **Meningitis** und fand, daß bei der epidemischen und Influenzameningitis die absolute Zahl der pathologisch Granulierten annähernd 100 % erreicht; bei einem günstig verlaufenen Falle war ein Anstieg und allmählicher Abfall mit fortschreitender Genesung zu verzeichnen, bei letal verlaufenden Fällen gelegentlich plötzliches Absinken unter akuter Verschlechterung. Bei der tuberkulösen Meningitis war das Verhalten wechselnd.

Naegeli fand bei **Gasbrand** starke Veränderungen der Neutrophilen. Bei **akuter Appendicitis** sind die pathologischen Leukozyten, namentlich in Bezug auf Granulation, meist nicht stark ausgesprochen, aber sofort schwer, bei Eintreten allgemeiner Sepsis und Pylephlebitis.

Bei der **CO-Vergiftung** findet man gewöhnlich nur eine hohe Leukozytose. Nach den Untersuchungen *Schellenberg*'s zeigt diese Reizleukozytose nur dann toxische Protoplasmaveränderungen, wenn bronchopneumonische oder andere lokale Entzündungsherde entstanden sind.

Kasahara und *Nagahama* (15) fanden das Auftreten pathologisch granulierter Leukozyten bei der infantilen **Bleivergiftung,** einer Krankheit, die in Japan infolge Verwendung bleihaltiger Säuglingspuder ziemlich häufig vorkommt. Die Anzahl der toxisch granulierten Leukozyten schwankt zwischen 0,8 und 12,2 %.

Prochnow (36) findet bei **aseptischer Wundheilung** neben der Leukozytose und Neutrophilie auch das Vorkommen pathologisch granulierter Leukozyten, die gewöhnlich am ersten bis zweiten Tag nach der Operation auftreten und dann wieder verschwinden. Als Grund dafür betrachtet er — da er eine Infektion ausschließen konnte — die Resorption von Stoffen und kommt daher der Anschauung *Barta*'s (6) von der Speicherungsgranulation nahe.

Diese Veränderungen der Leukozyten treten aber nicht nur bei Krankheiten hervor, sondern auch schon bei starker Muskelarbeit, Dauermärschen, Sport, wie *Egoroff* (8), *Gloor* u. a. berichtet haben. Unter diesen physiologischen Bedingungen fand *Gloor* aber nur Kernveränderungen, niemals waren Protoplasma und Granulation pathologisch, also wiederum ein Hinweis auf den verschiedenen Ursprung all dieser Prozesse.

Zusammenfassung:

1. In der vorliegenden Arbeit werden die verschiedenen Ansichten über die Bedeutung der pathologischen Veränderung des Leukozytenplasmas im Verlaufe der verschiedenen Erkrankungen diskutiert.

2. An Hand des eigenen Materials werden die Literaturangaben nachgeprüft.

3. Das Vorkommen von pathologischen Granulationen, Vakuolen und Schollen kann unter Umständen einen schwereren Krankheitsprozeß anzeigen, es muß aber betont werden, daß das Fehlen solcher Veränderungen nicht einen schweren Zustand ausschließen läßt.

4. Die stärkste pathologische Granulation fällt nicht mit den schwersten klinischen Erscheinungen zusammen, sondern tritt oft erst während oder bald nach der Krisis auf. Ein einheitliches Verhalten ist aber selbst innerhalb der gleichen Krankheitsgruppe nicht vorhanden.

5. Die stärksten Veränderungen des Leukozytenplasmas sind bei exsudativer Form der Tuberkulose und bei Pneumonie, und zwar sowohl bei kroupöser als auch bei Bronchopneumonie, zu verzeichnen.

6. Bei Pleuraempyemen und Lungenabszessen ist infolge der Fibrinniederschläge oder der Abkapselung, die Kommunikation mit der Blutbahn nicht so ausgedehnt, und es bestehen daher geringe Leukozytenveränderungen des Protoplasmas.

7. Bei den anderen Erkrankungen, die keine oder nur kleine lokale Entzündungsherde haben, sind die Veränderungen selten und nicht einheitlich.

8. Die Prognose kann aus den qualitativen Protoplasmaveränderungen der Leukozyten nur mit Vorsicht gestellt werden.

Herrn Professor Dr. med. *Rudolf Staehelin* spreche ich für die gütige Überlassung des Themas und für sonstiges Entgegenkommen den innigsten Dank aus.

Herrn Dr. med. *Andreas Vischer* sei für die Anregung und Leitung der vorliegenden Arbeit bestens gedankt.

Literaturverzeichnis.

1. *Alder*: Schweiz. med. Wochenschr. Nr. 19, 1921.
2. *Arneth:* Die neutrophilen weißen Blutkörper bei Infektionskrankheiten (Druckerei von H. Stürtz, 1903).
3. *Arneth:* Die qualitative Blutlehre. Bd. I, 1920. Bd. IV, 1926.
4. *Arneth:* Die speziellen Blutkrankheiten im Lichte der qualitativen Blutlehre. Verlag von H. Stenderhoff, 1934, Bd. III.
5. *Arneth:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 40, 1929, p. 1667.
6. *Barta:* Fol. hämat. Bd. 41, 1930, p. 1.
7. *Cesaris-Demel:* Virch. Arch. Bd. 195, 1909, p. 1.
8. *Egoroff:* Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, 1924.
9. *Gloor:* Die klinische Bedeutung der qualitativen Veränderungen der Leukozyten. Verlag Georg Thieme, Leipzig 1929.
10. *Griesbach:* Zeitschr. für Tuberkulose, Bd. 56, 1930, p. 177.
11. *Hauer:* Deutsche med. Wochenschr. Bd. 49, 1923.
12. *Hirschfeld:* Berl. klin. Wochenschr. 1901.
13. *Hirschfeld* und *Hittmair:* Fol. häm. Bd. 31, 1925, p. 137.
14. *Hoff:* Verhandl. v. deutsch. Kongreß f. innere Medizin, 1928.
15. *Kasahara-Nagahama:* Fol. häm. Bd. 53—54, 1935—36, p. 37.
16. *Keller:* Beitr. z. qualitat. Blutbild bei der Tuberkulose, 1928.
17. *Koszler:* Arch. für Kinderheilkunde, 106, 163.
18. *Kurz:* Klin. Wochenschr. Bd. 14, p. 894.
19. *Leitner* und *Eichhorn:* Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose Bd. 82, 1933, p. 173.
20. *Lenhartz:* Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 146, 1925.
21. *Lenhartz* und *Schottmüller:* Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 146, 1925.
22. *Lucchini* und *Pontoni:* Zeitschr. f. ges. exp. Med. Bd. 86.
23. *Matthes:* Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 8. Aufl. Verlag Jul. Springer, Berlin 1937.
24. *Mayer:* Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 46, 1926, p. 337.
25. *Mommsen:* Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 116, 1927, p. 293.
26. *Mommsen:* Klin. Wochenschr. 52, 1929, p. 2420.

27. *Mommsen:* Klin. Wochenschr. 19, 1926, p. 844.
28. *Mommsen:* Zeitschr. f. ges. exp. Med. Nr. 65, 1929, p. 286.
29. *Mommsen:* Klin. Wochenschr. Nr. 25, 1933.
30. *de Moulin:* Arch. f. Zellforsch. Bd. 17, 1923, p. 397.
31. *Naegeli:* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrb. d. klin. Hämatologie. 5. Aufl. Verlag Jul. Springer, Berlin 1931.
32. *Naegeli:* Schweiz. med. Wochenschr. Nr. 34, 1923, p. 789.
33. *Nagy:* Zeitschr. f. klin. Med. 127, 319.
34. *Pappenheim:* Fol. häm. Bd. 22—24, 1918—19.
35. *Philippsborn:* Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 146, 1925.
36. *Prochnow:* Fol. häm., Bd. 51, 1934, p. 337.
37. *Reale:* Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 82, 1933, p. 180.
38. *Schilling:* Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 9. Aufl. Verlag Gustav Fischer, Jena 1933.
39. *Schilling:* Zeitschr. für Tuberkul. Bd. 48, 1927, p. 374.
40. *Schilling:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 35, 1929, p. 1455.
41. *Schittenhelm:* Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, 1925.
42. *Schulten:* Jahrb. für Kinderheilk. Bd. 102, 1923, p. 303.
43. *Schulze* und *Steuer:* Blutuntersuchungen bei Infektionskrankheiten. Klin. Wochenschr. Bd. 13, p. 407.
44. *von Seemen:* Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 203—204, 1927.
45. *Stettner:* Zeitschr. für Kinderheilk. Bd. 43, 1927.
46. *Steudtner:* Beitr. z. Klinik d. Tuberkul. Bd. 68, 1928, p. 353.
47. *Tuerk:* Vorlesungen über klinische Hämatologie, 1904—12.
48. *Vos:* Zeitschr. für Tuberkul. Bd. 61, 1931, p. 305.
49. *Weicksel:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 47, 1924.
50. *Weill:* Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 29.
51. *Weill:* Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 30.